

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Faculté de la Technologie**  
**Département de génie des procédés**  
**Université A. Mira-Bejaïa**

## **Mémoire de fin de cycle**

**En vue de l'obtention du diplôme Master II en Génie des  
Procédés option Sciences et Technologie du Médicament**

**Thème**

**Etude de la libération de l'amlopidine dans un film d'  
HPMC-Eudragit dans le cadre d'une formulation  
transdermique**

**Thème proposé et encadré par :**

**M<sup>me</sup>: H BELKACEMI .**

**Président du jury :M<sup>r</sup> IGUEROUADA**

**Examineur : M<sup>r</sup> S FATMI .**

**Réalisé par :**

**M<sup>lle</sup> : BELKACEMI SOURIA**

**Promotion :2011 /2012**

## *Remerciements*

*Il je suis particulièrement heureuse d'exprimer ici ma reconnaissance envers tous ceux qui ont rendu possible ce travail.*

*Je remercie Dieu pour le courage, la patience et la santé qui m'ont aidé tout au long de mon parcours.*

*Mes vifs remerciements vont à M<sup>me</sup> BELKACEMI qui a bien voulu prendre la responsabilité de diriger mon travail,*

*Pour cela, je les assure de mon sincère gratitude et de mon respect le plus profond.*

*Je tiens à remercier tous les membres de jury pour avoir accepté de juger mon travail*

*Toute ma gratitude et mes remerciements vont aux personnels, Ingénieurs et techniciens du laboratoire de Génie Pharmaceutique, de MPA et des laboratoires d'analyse de MEB et de l'infrarouge, affiliés au Département de Génie des Procédés de l'université de Béjaia.*

*Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidé à élaborer ce travail de près ou de loin.*

# *Dédicaces*

*En signe de respect et de reconnaissance, je dédie ce modeste travail*

*A mes très chers parents : Amar et Bakhi*

*A mes sœurs et mes frères et leurs femmes ;*

*A mon mari Ayoub*

*A mon beau père et ma belle mère: Larbi et Malika*

*A tous mes proches*

*A mes amies : Tassadit, Souhila, Kahina, Ouerda*

*A mes amis (es) de la promotion Génie des procédés.*

*Souria*

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	1
--------------------	---

## Chapitre I

### Partie 1 : Les maladies cardio-vasculaires

Généralité .....	4
I.1 .1. Les maladies cardiovasculaires et leurs classes pharmacologiques.....	5
I.1.2. Quels sont les facteurs de risque ?.....	5
I.1.3. Quels sont les symptômes courants ?.....	5
I.1.3.1. Symptômes des infarctus et AVC.....	5
I.1.3.2. Cardiopathie rhumatismale ... ..	6
I.1.3.3. Traitement.....	7
I.1.4. Comment réduire la charge des maladies cardio-vasculaires ?.....	7
I.1.5.1. Les antagonistes calciques.....	8
I.1.5.2. Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II .....	9

### Partie 2 : les patchs

I.2.1. Définition .....	9
I.2.2. Historique.....	10
I.2.3. Développement.....	10
I.2.4. Utilisations les plus populaires .....	10
I.2.5. Intérêt et limites .....	11
I.2.6. Structure des transdermiques.....	11
I.2.7. Recommandations d'utilisation.....	12

## Chapitre II Le médicament

II.1. Définition d'un médicament .....	15
II.2.Composition d'un médicament.....	15
II.2.1. Le principe actif.....	15
II.2.2. Les excipients.....	16
II.3.Types de médicament.....	16
II.3.1. Médicament princeps .....	16
II. 3.2. Médicament générique.....	16
II.3.3.Types de générique.....	16
II.4. Les voies d'administration d'un médicament.....	17
II.4.1. Définition de la pharmacologie .....	18
II.4.2. Pharmacodynamique.....	18
II.4.3.Pharmacocinétique.....	18
II.4.2.4.Biodisponibilité.....	19
II.4.2.5. Bioéquivalence .....	19
II.4.2. Terminologie pharmaceutique.....	19
II.4.2.1. Pharmacothérapie.....	19
II.4.2.2. Pharmacovigilance.....	19
II.4.2.3. Pharmacoéconomie.....	19
II.5.Formes de la libération.....	20
II.5.1. Forme a libération modifiée.....	20
II.5.2. Libération prolongée ou contrôlée.....	20

## Chapitre III Méthodes d'analyse

III.1.Introduction .....	22
III.2. Spectrophotométrie d'absorption dans UV-Visible.....	22
III.2.1 Principe.....	22
III.2.2. Application de la spectroscopie UV-Visible.....	22
III.3. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.....	23
III.3.1. Principe.....	23
III.3.2. Appareillage.....	23
III.3.3. Types de spectrophotomètre infrarouge.....	24
III.3.3.1. Spectrophotomètre IR à transformée de Fourier (IRTF).....	24
III.4.Microscopie électronique à balayage(MEB).....	24
III.4.1. Le principe.....	25
III.5 Dissolution.....	25
III.5.1. Définition.....	25
III.5.2. Type de dissolution.....	25
III.5.2.1.Dissolution simple (complète).....	25
III.5.2.2.Dissolution extractive.....	26
III.5.3. Facteurs intervenant dans la dissolution.....	26
III.5.3.1.Solubilité.....	26
III.5.3.2.Vitesse de dissolution.....	27
III.5.4. Essai de dissolution des formes solides.....	27
III.5.4.1. Principe.....	27
III.5.4.2. Conditions opératoires.....	27
III.5.4.3. Méthodes de dissolution .....	28
III.5.4.4. Influence de la dissolution sur l'absorption.....	28

## Chapitre IV matériels et méthodes

IV.1.Définition et mécanisme d'action de la molécule de l'amlodipine.....	30
IV.2.Propriétés pharmacologiques de l'amlodipine.....	30
IV.2.1.Propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine.....	30
IV.2.2.Propriétés pharmacodynamiques.....	31
IV.2.3.Effets indésirables.....	31
IV.2.4 Les propriétés physico-chimiques.....	31
IV.3.1.Le principe actif .....	31
IV.3.2.Les excipients.....	32
IV.3.2.1. La cellulose et ses principaux dérivés.....	32
IV.3.2.1.1.Définition.....	32
IV.3.2.1.2.Les différentes familles de dérivés de cellulose.....	33
IV.3.2.2.Eudragit ® NE 30 D.....	34
IV.3.2.3. Dibutyl phthalate.....	35
IV.4. Partie expérimentale.....	35
IV.4.1.Dosage de l'amlodipine dans les différents milieux par UV-Visible.....	35
IV.4.1.1. Choix de la méthode de dosage.....	35
IV.4.1.2.Matériels et réactifs.....	36
IV.4.1.3. Protocole analytique.....	36
IV.4.1.3.1. Optimisation de la longueur d'onde spécifique.....	36
IV.4.2. Préparation des films.....	38
IV.4.2.1. Composition des films .....	39
IV.4.2.1.2: Dissolution de la série (1) des films dans le milieu pH=6.....	40
IV.4.2.1.3 Dissolution de la série (2) des films dans le milieu pH=6.....	41
IV.4.2.1.4 Dissolution de la série (3) des films dans le milieu pH=6.....	42

IV .4.3. Analyse IR des films à base des polymères HPMC, DBP et Eudragit... ..	43
IV.4.3.1. Préparation des films.....	43

## **Chapitre V Résultats et discussions**

V.1. Contrôle physico-chimique de l'Amlodipine.....	44
V.1.1. Caractères organoleptiques .....	44
V.1.2. Solubilité.....	44
V.1.3. Identification .....	44
V.1.3.1. Spectrophotométrie d'absorption IR dees matières premières .....	44
V.1.4. Résultats de l'étude des cinétiques des films.....	46
V.1.4.1. Etude du la cinétique des films de la série (1).....	47
V.1.4.1.1. Courbes cinétiques du film 17% HPMC +5mg Amlo.....	47
V.1.4.1.2. Courbes cinétiques du film 15% HPMC +5mg Amlo.....	48
V.1.4.1.3. Courbes cinétiques du film 13% HPMC +5mg Amlo.....	52
V.1.4.2. Etude du la cinétique des films de la série (2).....	53
V.1.4.2.1. Courbes cinétiques du film 2% HPMC + 11,11% Eud +5mg Amlo (7gr).....	54
V.1.4.2.2. Courbes cinétiques du film 2% HPMC + 11,11% Eud +5mg Amlo (6.5gr).....	56
V.1.4.2.3. Courbes cinétiques du film 6% HPMC + 7,11% Eud +5mg Amlo (7gr).....	59
V.1.4.1.3. Etude du la cinétique des films de la série (3) : films à base de polymère de HPMC et DBP.....	61
V.1.4.1.3.1. Courbes cinétiques du film 2% DBP + 11,11% HPMC +5mg Amlo (7gr, 13.11%) .....	61
V.1.4.2. Analyse par infrarouge des films d'amlodipine.....	63
V.1.4.3. Caractérisation morphologique par MEB couplé à l'EDAX.....	70

**Conclusion générale** ..... 74

**Annexe**.....75

**Bibliographie**

## Liste des tableaux

<b>Table III.1.</b> Facteurs influençant la solubilité.....	26
<b>Table III.2.</b> Facteurs influençant la vitesse de dissolution.....	28
<b>Tableau IV.1.</b> Caractéristiques physico-chimiques de l'amlodipine.....	32
<b>Tableau IV.2.</b> Caractéristiques physico-chimiques d'Eudragit.....	34
<b>Tableau IV.3.</b> Caractéristiques physico-chimiques du dibutyl phthalate.....	35
<b>Tableau IV.4.1.3.b.1:</b> la composition des étalons à pH= 6.....	37
<b>Tableau IV.4.1.3.b.2 :</b> courbe d'étalonnage de l'amlodipine pH=6.....	38
<b>Tableau IV.4.2.1.</b> Composition des films.....	39
<b>Tableau IV.4.2.1.1 :</b> cinétique de dissolution du principe actif du film à 13%HPMC + 5 mg Amlo.....	40
<b>Tableau IV.4.2.1.2:</b> cinétique de dissolution du principe actif du film à 17%HPMC + 5 mg Amlo.....	41
<b>Tableau IV.4.2.1.3:</b> cinétique de dissolution du principe actif du Film de 7g à 13% (Eud.11,11%+ 2%HPMC + 5 mg Amlo).....	41
<b>Tableau IV.4.2.2.:</b> cinétique de dissolution du principe actif du Film de 6.5g à 13,11% (11.11%Eud+2%HPMC + 5 mg Amlo).....	42
<b>Tableau IV.4.2.2.3:</b> cinétique de dissolution du principe actif du Film de 7g à 13,11% (7.11% Eud + 6% HPMC + 5 mg Amlo).....	42
<b>Tableau IV.4.2.3.1.:</b> cinétique de dissolution du principe actif du Film de 7g à 13% (11.11% HPMC+2%DBP + 5 mg Amlo).....	42
<b>Tableau IV.4.3.1 :</b> Composition des films témoins pour l'analyse infrarouge .....	43
<b>Tableau V.1.1 :</b> résultats des pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film de 7g à 17% HPMC + amlodipine(5mg).....	47
<b>Tableau V.1.2 :</b> résultats des pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film de 7g à 15%HPMC + amlodipine (5mg).....	48
<b>Tableau V.1.4.1.1.2.a :</b> valeurs, paramètres et équations des modèles cinétiques pour le film de 7g à 15% HPMC + Amlodipine (5mg).....	49

<b>Tableau V.1.4.1.1.2.b</b> : Paramètres des deux modèles cinétiques ordres 1 et Higuchi répondant à la cinétique de libération de l'amlodipine du film d 7g à 15% HPMC + Amlodipine (5mg).....	50
<b>Tableau V.1.3</b> : résultats des pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film HPMC 13.11% + amlodipine (5mg) .....	51
<b>Tableau V.1.4.1.1.3.a</b> : Valeurs calculées, paramètres et équations du modèle cinétique d'ordre « zéro » du film de 7g à 13.11% HPMC -5mg Amlo.....	52
<b>Tableau V.2.1</b> : résultats des pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film (7gr) HPMC 2% + 11.11% Eud + amlodipine (5mg) .....	54
<b>Tableau V.1.4.2.1.a</b> : Comparaison des résultats du calcul du pourcentage $Q_{cal}(\%)$ de PA, selon deux modèles, la fonction de distribution RRSBW et d'ordre 1, pour le film de 7g à 13.11 % 2% HPMC + 11.11% Eud +Amlodipine 5mg).....	56
<b>Tableau V.2.2</b> : résultats des pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film de 6.5g à 13.11% (HPMC 2% + 11.11% Eud + amlodipine .....	57
<b>Tableau V.1.4.2.1.2</b> : Résultats de calcul du modèle RRSBW appliqué au film de 6.5g à 13.11% (11.11%Eud- 2% HPMC + 5mg Amlo).....	58
<b>Tableau V.2.3</b> : résultats des pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film de 7g à 13.11 % (7,11% Eud + 6% HPMC +5mg Amlo).....	60
<b>Tableau V.1.2.2.1.3.a</b> : Valeurs des pourcentages massiques calculées, des paramètres cinétiques et des équations du modèle d'ordre 1 pour le film de 7g à 13.11 % (7,11% Eud + 6% HPMC +5mg Amlo).....	60
<b>Tableau V.3.1</b> : résultats des concentrations, masses et pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film (7gr) 11,11% HPMC + 2% DBP + amlodipine (5mg) .....	61
<b>Tableau V.1.4.1.3.1</b> : Valeurs, paramètres et équations du modèle « zéro » pour le film de 7g à 13.11% (11.11% HPMC - 2% DBP -Amlodipine (5mg).....	63

## Liste des figures

<b>Figure II.1:</b> Les voies d'administration d'un médicament.....	18
<b>Figure IV.1 :</b> Le spectre UV-Visible de l'Amlodipine a pH= 6.....	37
<b>Figure IV.4.2 :</b> courbe d'étalonnage de l'amlodipine à pH=6.....	38
<b>Figure V.1 :</b> spectres IR de l'amlodipine pur en pastille de KBr.....	44
<b>Figure V.2:</b> spectre IR du HPMC pur en pastille de KBr.....	45
<b>FigureV.3 :</b> spectre IR de l'Eudragit 100 pur en film.....	45
<b>Figure V.4. :</b> Courbes de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 17% HPMC + Amlodipine (5mg), a) pourcentage massique de PA en fonction du temps.....	47
<b>Figure V.5. :</b> Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 15% HPMC + Amlodipine (5mg), pourcentage massique du PA en fonction du temps.....	48
<b>Figure V.7 :</b> Modèles de la cinétique de libération de l'amlodipine du film à 15% HPMC + Amlodipine (5mg), en fonction du pourcentage massique du PA, a) Modèle d'ordre 1 ; b) Modèle Higuchi.....	50
<b>Figure V.8:</b> Comparaison entre les courbes cinétiques expérimentale, calculée d'ordre 1 et Higuchi en fonction du temps.....	51
<b>Figure V.9. :</b> Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 13.11% HPMC + Amlodipine (5mg), a) pourcentage massique du PA en fonction du temps.....	52
<b>Figure V.10 :</b> Courbes cinétiques du modèle d'ordre « zéro » de libération de l'amlodipine du film de 7g à 13.11 % HPMC – 5mg Amlo.....	53
<b>Figure V.11. :</b> Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 13.11 % 2% HPMC + 11.11% Eud +Amlodipine 5mg) pourcentage massique du PA en fonction du temps.....	54

<b>Figure V.12:</b> Modèle cinétique de comparaison calculé selon l'équation de Weibull ou fonction de distribution RRSBW et du modèle d'ordre 1 du film de 7g à 13.11% (2% HPMC + 11.11% Eud.....	56
<b>Figure V.13. :</b> Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 6,5g à 13.11% (2% HPMC + 11.11% Eud +Amlodipine 5mg), a) concentration ; b) masse ; c) pourcentage massique du PA en fonction du temps.....	58
<b>Figure V.14:</b> Modèle cinétique de comparaison calculé selon l'équation de Weibull ou fonction de distribution RRSBW du film de 6.5g à 13.11% (2% HPMC + 11.11% Eud +Amlodipine (5mg).....	59
<b>Figure V.15. :</b> Courbes de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 13.11 % (7,11% Eud + 6% HPMC +5mg Amlo), a) pourcentage massique de PA en fonction du temps.....	60
<b>Figure V.16 :</b> Courbes cinétiques linéarisée et du pourcentage massique Qcal selon le modèle d'ordre 1, du film de 7g à 13.11 % (7,11% Eud + 6% HPMC +5mg Amlo).....	61
<b>Figure V.17. :</b> Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7gr à 13% (11.11% HPMC - 2% DBP -Amlodipine (5mg), a) pourcentage massique du PA en fonction du temps .....	62
<b>Figure V.18 :</b> Courbe cinétique expérimentale linéarisée par le modèle d'ordre « zéro », du film de 7g à 13.11% (11.11% HPMC - 2% DBP -Amlodipine (5mg).....	63
<b>Figure V.19:</b> Spectre IR du film (7gr) à 13.11% HPMC sans Amlo.....	64
<b>Figure V.20</b> Spectre IR du film (7gr) à 13.11% HPMC + 5mg Amlo avant dissolution....	64
<b>Figure V.21 :</b> Spectre IR du film (7gr) à 13.11% HPMC + 5mg Amlo. Après dissolution.	64
<b>Figure V.22 :</b> Spectre IR du film (7gr) à 15% HPMC + 5mg Amlo après dissolution.....	64
<b>Figure V.23 :</b> Spectre IR du film (7gr) à 17% HPMC + 5mg Amlo après dissolution.....	64
<b>Figure V.24:</b> Spectre IR du film témoin (6.5gr) à 13,11% (11.11% Eud + 2%HPMC) avec 5mg Amlo., en pastille de KBr sans dissolution.....	66
<b>Figure V.25 :</b> Spectre IR du film témoin (6.5gr) à 13,11% (11.11% Eud + 2%HPMC) sans Amlo., en pastille de KBr, avant dissolution.....	66

<b>FigureV.26:</b> Spectre IR du film témoin (7gr) à 13,11% (11.11% Eud +2% HPMC) avec 5mg Amlo., en pastille de KBr, avant dissolution.....	66
<b>FigureV.27:</b> Spectre IR du film témoin (7gr) à 13,11% (11.11% Eud + 2% HPMC) sans Amlo., en pastille de pastille de KBr, avant dissolution.....	67
<b>Figure V.28 :</b> Spectre IR du film (6.5gr) à 13,11% (11.11% Eud +2% HPMC) avec 5mg Amlo. après dissolution.....	67
<b>Figure V.29:</b> Spectre IR du film témoin (7gr) à 13,11% (11.11% HPMC + 2% DBP) sans Amlo. Avant dissolution.....	68
<b>Figure V.30:</b> Spectre IR du film témoin (7gr) à 13,11% (11.11% HPMC + 2% DBP) avec 5mg Amlo. Avant dissolution.....	68
<b>Figure V.31:</b> Spectre IR du film à 13.11% (11.11% HPMC + 2% DBP) avec 5mg Amlo, après dissolution.....	68
<b>Figure V.32:</b> Spectre IR du film à 15% (12.62% HPMC +2.38% DBP) avec 5mg Amlo après dissolution.....	69
<b>Figure V.33:</b> Spectre IR du film à 17% ( 14.68% HPMC +2.32% DBP) avec 5mg Amlo aprèsdissolution.....	69
<b>Figure V.34 :</b> Micrographies par MEB du film à de 7g à 13.11% de HPMC- Amlo 5mg....	70
<b>Figure V.35 :</b> Analyse par MEB couplé à l'EDAX de film de 7g à 13.11% Eudragit-HPMC-amlodipine après dissolution.....	71
<b>Figure V.36 :</b> analyse par MEB couplé à l'EDAX du film à 13,11% HPMC-DBP-Amlodipine 5mg, après dissolution.....	72
<b>Figure V.37 :</b> analyse par MEB couplé à l'EDAX du film à 15%( HPMC-DBP-Amlodipine 5mg), après dissolution.....	73

## Liste des abréviations :

Abs : absorbance

Amlo: amlodipine

HTA : hypertension artérielle

t: temps

C: concentration

Eud : Eudragit

HPMC : hydroxypropylmethylcellulose

DBP: dibutyl phthalate

PA: Principe actif

# Introduction

## Introduction

Un principe actif, ne font pas à le seul un médicament. En effet, un médicament n'est pas seulement une substance chimique, c'est cette dernière associée à son support galénique qui permet de former le médicament. Afin qu'une molécule ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique, qu'elle migre et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée. C'est ce qu'on appelle la mise à disposition du principe actif vis-à-vis de l'organisme.

Cette mise à disposition correspond donc aux phases successives de libération par dissolution, de transport et de l'absorption [1,2]. Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus efficacement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration [3,4].

L'intensité et la vitesse de libération ainsi que l'intensité et la vitesse de dissolution peuvent constituer à deux, des facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption.

Donc, pour que la molécule atteigne la circulation générale et qu'elle y développe son activité, il faut qu'elle franchisse deux étapes importantes correspondant à deux facteurs limitant: l'absorption et la dissolution,

Pour qu'il y ait absorption, la molécule doit se trouver à l'état dissous et doit présenter des propriétés physico-chimiques notamment de solubilité, mais aussi de conformation, de polarité, etc...., c'est-à-dire des propriétés qui dépendent essentiellement des caractéristiques propres à la molécule [5,6]. La vitesse de dissolution dépend elle bien sûr des caractéristiques propres de la molécule mais, en plus des propriétés technologiques et de la mise en forme galénique. C'est un aspect fondamental qui doit être pris en compte lors de la formulation d'une forme galénique pour aboutir à l'objectif de libération recherché.

Le ralentissement de l'étape de mise à disposition est essentiellement lié aux phases de libération et de dissolution : c'est le principe même de la conception de formes à libération prolongée ou contrôlée dont l'objectif recherché est une libération étalée dans le temps [4].

Cet objectif peut être atteint en utilisant plusieurs procédés. L'un des procédés les plus couramment utilisé est l'inclusion du principe actif dans une matrice.

Dans ce cas, le facteur clé est le choix de l'excipient; il a été considéré comme un ajout inerte, mais aujourd'hui l'excipient moderne est un excipient fonctionnel. C'est le rôle attendu de cet excipient qui garantit les propriétés physiques et biopharmaceutiques requises de la

forme pharmaceutique finale [7,8]. Dans le cas des matrices, ce sera un agent matriciel et c'est la nature de ce dernier qui déterminera le type de la matrice.

Parmi les différents types de matrices, la matrice hydrophile constituée principalement d'un ou plusieurs polymères biodégradables et biocompatibles, présentant des intérêts certains, ce qui justifie que de nombreux travaux lui soient consacrés.

Dans le cas de l'administration par voie orale, le ralentissement de l'étape de mise à disposition ne peut cependant excéder certaines limites, influencées par la durée du temps de présence du médicament au niveau du site d'administration.

Le développement d'une forme à libération prolongée suit les étapes classiques d'élaboration d'une formulation : pré-formulation, formulation et optimisation [9,10].

La pré-formulation correspond à l'étape de définition de toutes les conditions nécessaires pour conduire une bonne formulation. Elle est définie, comme étant « l'étape de développement qui consiste à optimiser la performance d'une matière première (principe actif ou excipient) à travers la détermination des propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre. » [11]

La formulation est la réalisation d'une succession de choix selon un raisonnement scientifique, sachant que les différents choix concernent le principe actif, les excipients, le procédé de fabrication pour aboutir à une formule adéquate.

L'optimisation de la formulation est l'organisation et la planification de la démarche expérimentale pour aboutir à la formule optimale [12,10].

L'objectif de notre travail est de développer une méthodologie de formulation d'une forme pharmaceutique de films transdermiques, pour vectoriser un principe actif (amlodipine) appartenant à la classe des antagonistes calciques. Le but est de protéger la substance active, qui se dégrade plus facilement lors de son administration par voie orale, par les barrières du premier passage.

L'étude comporte cinq (05) chapitres : les deux premiers sont une synthèse bibliographique sur les médicaments pour les traitements cardiovasculaires et en particulier sur les transdermiques, ainsi que sur les propriétés du principe actif et des polymères utilisés. Le troisième chapitre est une présentation des méthodes d'analyse, la partie expérimentale, composée des méthodes de préparation des films, des solutions de dosage et du milieu physiologique utilisé est regroupée dans le chapitre quatre. Le chapitre cinq inclut l'ensemble des résultats et discussions de l'étude de la cinétique de libération de l'amlodipine, et les

différentes caractérisations physicochimiques (observations par MEB couplé à l'EDX, l'analyse infrarouge FTIR) des films.

# Chapitre 1

## Généralités

## Partie I :

### Les maladies cardio-vasculaires

#### Généralités :

- Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde: il meurt chaque année plus de personnes en raison de maladies cardio-vasculaires que de toute autre cause.
- On estime à 17,3 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 30% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, on estime que 7,3 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,2 millions à un AVC (statistiques 2008).
- Plus de 80% des décès interviennent dans des pays à revenu moyen ou faible et touchent presque également hommes et femmes [13].

Les maladies cardio-vasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, qui comprennent:

- Les cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque)
- Les maladies cérébraux-vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau)
- Les artériopathies périphériques (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes)
- Les cardiopathies rhumatismales, affectant le muscle et les valves cardiaques et résultant d'un rhumatisme articulaire aigu, causé par une bactérie streptocoque
- Les malformations cardiaques congénitales (malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance)
- Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons) [13].

Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux sont généralement des événements aigus et sont principalement dus à l'obstruction d'une artère empêchant le sang de parvenir au cœur ou au cerveau. Leur cause la plus courante est la constitution d'un dépôt gras sur les

parois internes des vaisseaux sanguins alimentant ces organes. Les accidents vasculaires cérébraux peuvent aussi résulter du saignement d'un vaisseau sanguin cérébral ou de caillots [13].

### **I.1.1. Les maladies cardiovasculaires et leurs classes pharmacologiques**

Les principales maladies de cette catégorie, qui sont recensées dans le monde sont classées comme suit:

- Hypertension artérielle : traitée par les antihypertenseurs (HTA)
- Insuffisance coronaire : traitée par les anti-angineux
- Insuffisance cardiaque : traitée par les Béta-bloquants et vasodilatateurs
- Troubles du rythme : traitée par les anti-arythmiques
- Pathologie veineuse et artérielle : traitée par les vasodilatateurs anti-thrombotiques [14]

### **I.1.2. Quels sont les facteurs de risque?**

Les principaux facteurs de risques des cardiopathies et des AVC, sont une mauvaise alimentation, un manque d'activité physique, le tabagisme et l'usage nocif de l'alcool. Ces facteurs de risque comportementaux sont responsables d'environ 80% des maladies coronariennes et cérébraux vasculaires.

Les effets d'une mauvaise alimentation ou de l'inactivité physique peuvent se manifester par de l'hypertension, une élévation du taux de glucose ou du taux de lipide, un excès de poids ou une obésité, ces effets étant appelés «facteurs de risque intermédiaires» ou facteurs de risques métaboliques.

Il existe aussi un certain nombre de déterminants sous-jacents des maladies chroniques, ce sont en quelque sorte les «causes des causes». Ils reflètent l'action des principaux moteurs de l'évolution sociale, économique et culturelle: globalisation, urbanisation et vieillissement des populations. Parmi eux figurent aussi la pauvreté, le stress et les facteurs héréditaires [13].

### **I.1.3. Quels sont les symptômes courants?**

#### **I.1.3.1. Symptômes des infarctus et AVC**

Il est fréquent qu'une maladie cardiovasculaire touchant les vaisseaux sanguins ne donne aucun symptôme. Un infarctus ou un AVC sont parfois le premier signe de la maladie sous-jacente.

Un infarctus peut provoquer notamment les symptômes suivants:

- douleur ou gêne dans la partie centrale de la poitrine;
- douleur ou gêne au niveau des bras, de l'épaule gauche, des coudes, de la mâchoire ou du dos.

En outre, la personne peut ressentir des difficultés à respirer ou un essoufflement, éprouver un malaise ou vomir, avoir des sensations vertigineuses ou s'évanouir, être prise de sueurs froides ou pâlir. La probabilité de ressentir des difficultés respiratoires ou des nausées, de vomir ou encore d'éprouver une douleur à la mâchoire ou au dos, est plus forte chez les femmes.

Le symptôme le plus courant d'un AVC est une sensation de faiblesse soudaine qui peut aussi se manifester brutalement par des signes aggravés suivants: engourdissement de la face, du bras ou des jambes, en particulier d'un seul côté du corps, confusion, difficultés à parler ou à comprendre un discours, difficultés visuelles touchant un œil ou les deux, difficultés à marcher, étourdissement, perte d'équilibre ou de coordination, céphalées sévères sans cause connue et syncope ou perte de conscience.

### **I.1.3.2. Cardiopathie rhumatismale**

Une cardiopathie rhumatismale est une atteinte des valves et du muscle cardiaques résultant de l'inflammation et des lésions cicatricielles laissées par un rhumatisme articulaire aigu. Cette dernière maladie, causée par une bactérie streptocoque, commence habituellement par une angine ou une amygdalite chez l'enfant.

Le rhumatisme articulaire aigu touche surtout les enfants des pays en développement, en particulier dans les situations de pauvreté généralisée. Au niveau mondial, près de 2% des décès par maladies cardio-vasculaires sont liés au rhumatisme articulaire aigu, tandis que 42% sont liés aux cardiopathies ischémiques et 34% aux maladies cérébro-vasculaires.

Symptômes d'une cardiopathie rhumatismale:

- essoufflement, fatigue, arythmie cardiaque, douleur thoracique et syncope pour une cardiopathie rhumatismale;
- fièvre, douleur et gonflement au niveau des articulations, nausées, crampes stomacales et vomissements pour un rhumatisme articulaire aigu.

### **I.1.3.3.Traitement**

- Un traitement précoce de l'angine à streptocoque peut stopper le développement du rhumatisme articulaire aigu. Une cure de pénicilline à intervalles réguliers et sur une longue période peut prévenir la réapparition des crises de rhumatisme articulaire aigu, à l'origine de la cardiopathie rhumatismale, et interrompre la progression de cette maladie chez des personnes dont les valves cardiaques sont déjà endommagées [13].

### **I.1.4. Comment réduire les effets des maladies cardio-vasculaires?**

Les cardiopathies et les AVC pourraient être évités en adoptant une alimentation saine, en pratiquant régulièrement une activité physique et en évitant l'exposition à la fumée de tabac. Les individus peuvent réduire le risque qu'ils encourent de développer une maladie cardio-vasculaires, en ayant une activité physique régulière, en évitant la consommation de tabac et le tabagisme passif, en privilégiant un régime alimentaire riche en fruits et en légumes, en consommant le moins possible de denrées riches en graisses, en sucre et en sel et en se maintenant à un poids sain.

Ces maladies peuvent être prévenues et contrées par une action globale et intégrée:

- L'action globale suppose la combinaison d'approches visant à réduire les risques pour l'ensemble de la population et de stratégies ciblant les individus à haut risque ou présentant une maladie déjà établie.
- Les interventions à l'échelle d'une population pour réduire les maladies cardio-vasculaires sont par exemple, des stratégies complètes de lutte anti-tabac, des politiques de taxation des produits alimentaires riches en graisses, en sucre et en sel, des projets d'aménagement de chemins piétonniers et de pistes cyclables pour augmenter l'activité physique de la population et la fourniture de repas sains dans les écoles et les collectivités.

- Les approches intégrées visent essentiellement les principaux facteurs de risque communs à une série de maladies chroniques, les diabètes et les cancers, à savoir une alimentation malsaine, l'inactivité physique et le tabagisme.

Il existe plusieurs options de traitement disponibles:

- Des médicaments efficaces et peu onéreux existent contre presque toutes ces maladies.
- Les personnes exposées peuvent être repérées au moyen d'outils simples tels que des tableaux spécifiques de prédiction des risques. Si ces personnes sont repérées de façon précoce, il existe des traitements peu coûteux pour prévenir un grand nombre de crises cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux.
- Après un infarctus ou un AVC, le risque de nouvelle attaque ou de décès peut être substantiellement diminué par l'administration combinée de statines pour faire baisser le taux de cholestérol, d'antihypertenseurs et d'aspirine.
- Des dispositifs médicaux efficaces ont été mis au point pour traiter ces maladies: stimulateurs cardiaques, prothèses valvaires et patches pour obturer les perforations cardiaques.
- Les opérations pratiquées pour les traiter comprennent le pontage coronarien, l'angioplastie par ballonnet (consistant à faire passer un dispositif ressemblant à un petit ballon à travers une artère bouchée pour la désobstruer), la réparation et le remplacement des valves cardiaques, la transplantation cardiaque et les opérations faisant appel à un cœur artificiel.

Il faut augmenter les fonds public alloués à la prévention et à la lutte contre les maladies cardio-vasculaires et autres maladies chroniques par l'intermédiaire des programmes nationaux [13].

### **I.1.5. Les médicaments cardiovasculaires**

#### **I.1.5.1 Les antagonistes calciques :**

Les antagonistes calciques ont représenté une classe pharmacologique relativement importante, car largement utilisés contre l'hypertension artérielle. Ils ont en commun la propriété de bloquer les canaux calciques voltage de type L (prédominants au niveau cardiaque et des fibres lisses, par opposition aux canaux de type N présents sur les neurones, et de type T présents au niveau des glandes sécrétrices) [14].

On cite plusieurs types d'antagonistes de canaux calciques :

**a. Les dihydropyridines :**

Les plus connues sont : amlodipine, lacidipine, lercandipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, niterendipine, nimodipine.

**b. Les benzothiazpine de vérapamil :** berpridil, bezylate de mibrefradil.

**c. Les phényles alkylamine :** galopamil, ether de de diarylaminopropylamine.

**I.1.5.2 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :**

Les produits commercialisés en France sont le losartan (Cozar\*), le valsartan (Tareg\*), le candesartan (Atacan\*), le telmisartan (Micardis\*), l'irbésartan (Aprovel\*).

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont des antagonistes soit compétitifs, soit non compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule deux types de récepteurs, les AT1 (forte affinité) et les AT2 (faible affinité). La plupart des effets de l'angiotensine II sont dus à la stimulation des récepteurs AT1, qui a pour conséquence d'augmenter la pression artérielle [14].

## **Partie II**

### **Les films transdermiques ou « patchs »:**

**I.2.1. Définition :**

Un système transdermique, patch ou timbre transdermique, est un moyen de diffusion d'un médicament au travers de la peau en diffusant une certaine dose de produit dans le corps via le sang ou la lymphe grâce à la chaleur corporelle et à la solubilité du produit [13].

Les patchs permettent une administration systémique, contrôlée et prolongée de principes actifs peu ou pas absorbés par voie orale (fentanyl), subissant un effet de premier passage important au niveau digestif et hépatique (estradiol) ou présentant une courte demi-vie (scopolamine) [15].

Seuls les principes actifs qui sont résorbés à travers la peau peuvent être utilisés dans ce type de forme galénique [15].

### **I.2.2. Historique :**

Une bande adhésive de Fludroxycortide imprégnés de colle avait été développée et vendue aux Etats-Unis comme " *bandes Cordran*" pour le traitement de la peau elle-même ; On a constaté que le fludroxycortide (stéroïde) était est absorbé par la peau et diffusé par voie générale, mais ce n'était pas l'action initialement visée.

Le premier patch médicamenteux commercialisé a été approuvé par la FDA (Food\_and\_Drug Administration) aux États-Unis en décembre 1979. Ils administraient de la scopolamine contre le « mal des transports » [13].

### **I.2.3. Développement :**

Avant que ces patches n'arrivent sur le marché, ils doivent être soigneusement étudiés et testés. Ainsi, l'étape de séchage est cruciale pour assurer la qualité du patch et une biodisponibilité appropriée du principe actif. La réaction (cinétique) du médicament à la température est notamment testée au moyen de "*cellules de diffusion de Franz*" (*Franz Diffusion Cell systems*) [13].

### **I.2.4. Utilisations les plus courantes:**

- Le patch transdermique le plus utilisé aux États-Unis et en Europe a d'abord été le timbre de nicotine qui libère de la nicotine dans l'organisme d'un fumeur pour l'aider à opérer un sevrage plus progressif lors du processus de désintoxication.
- Le Fentanyl, un analgésique pour la douleur aiguë compte parmi les plus utilisés
- Des patchs cutanées diffusent des œstrogènes pour diminuer certains effets de la ménopause, et pourraient améliorer le risque d'ostéoporose associé à la ménopause.
- Des patchs de Nitroglycérine traitent l'angine de la poitrine.
- Des patchs de Lidocaïne vendus sous le nom de Lidoderm traitent certaines douleurs (mais doivent être enlevés après 12 heures d'utilisation)
- Flector ( *epolamine\_Diclofenac*) est un patch AINS pour le traitement topique des douleurs aiguës (entorses, contusions, fibromyalgie et arthrite).
- la Clonidine a également été administrée par voie transdermique.
- La buprénorphine (vendue en patch sous le nom de BuTrans) traite des douleurs chroniques modérées à sévères [13].

Les fabricants ont récemment développé une gamme de timbre contraceptif, antidépresseurs, analgésique, stimulants ou traitant le trouble du déficit de l'attention/TDAH.

### **I.2.5. Intérêt et limites :**

Un des avantages de la voie transdermique d'administration d'un médicament (sur les autres types, comme par voie orale, topique, etc.) est de permettre une libération lente et contrôlée du médicament. Une limite à ce traitement cependant est que la peau est une barrière très efficace.

Une grande variété de produits pharmaceutiques peut néanmoins être dispensée par voie transdermique, mais certaines macromolécules telles que l'insuline sont trop grosses pour passer à travers la peau.

Certaines molécules pharmaceutiques doivent être combinées avec un solvant (alcool par exemple) dans le patch pour augmenter leur capacité à pénétrer la peau. D'autres seront appliquées à différentes parties du corps (comme la nitroglycérine au niveau de la poitrine) [13].

### **I.2.6. Structure des systèmes transdermiques :**

Les systèmes transdermiques actuels sont constitués d'une couche externe imperméable, d'un compartiment avec le principe actif, d'un élément de contrôle de libération, d'un élément adhésif permettant le maintien au site d'application et d'un support protecteur à retirer avant l'emploi.

On distingue deux types fondamentaux de systèmes transdermiques :

- **le type réservoir** : constitué d'un réservoir contenant une solution ou une suspension de principe actif et d'une membrane polymérique semi-perméable. Le principe actif est libéré à vitesse constante par la membrane semi-perméable. Il s'agit véritablement d'un système à libération contrôlée.

- **le type matriciel** : constitué d'une masse polymérique dans laquelle est dissout ou dispersé le principe actif. Le pouvoir de diffusion du principe actif entre les chaînes de polymères contrôle sa libération, qui n'est généralement pas constante (sauf si l'on crée un gradient de concentration au sein de la matrice avec plusieurs couches de différentes concentrations en

principe actif). Ce type de patch est un système à libération modifiée et c'est la peau elle-même qui est le facteur limitant de la pénétration et de la résorption du principe actif. Lorsque l'adhésif recouvre la totalité de la surface de libération et fait partie intégrante de la matrice, on a un système de type adhésif actif qui a l'avantage de présenter une technologie simplifiée, une faible épaisseur et une grande souplesse le rendant plus confortable pour le patient. Il se décline aussi en version multicouche (concentrations croissantes de principe actif, avec membrane de libération) qui permet d'atteindre plus rapidement une concentration plasmatique efficace de médicament [15].

### **1.2.7. Recommandations d'utilisation :**

- ***Où et comment appliquer un patch ?***

Il faut toujours alterner les sites d'application du patch pour éviter les irritations locales. Dans un système thérapeutique transdermique, la cinétique de libération du patch est indépendante de l'endroit où l'on colle le patch: soit c'est la membrane semi-perméable (patch réservoir), soit c'est l'interaction entre la matrice et le principe actif (patch matriciel) qui régule l'absorption de ce dernier par la peau. On choisit généralement un emplacement qui n'entraîne pas d'importants plis cutanés. Certains sites d'applications ne doivent pas être utilisés (ex: seins pour les patchs avec œstrogènes).

Il faut coller le patch sur une peau glabre (couper les poils aux ciseaux et non au rasoir pour éviter les micro-inflammations), propre, sèche et non irritée (presser 30 sec; pour coller le patch plus solidement, on peut le fixer au moyen d'un pansement genre Micropore®). Avant d'appliquer un nouveau patch, il faut s'assurer que le précédent a été correctement retiré.

- ***Peut-on découper un patch ?***

Les patchs à réservoir comportent un compartiment dans lequel le principe actif est dissout ou en suspension. Celui-ci diffuse ensuite à travers une membrane semi-perméable jusqu'à la peau. Une coupure du dispositif endommagerait la membrane de contrôle et la substance coulerait hors du réservoir. En revanche, les patchs matriciels peuvent être coupés: en effet, le principe actif est présent sous forme solide et est réparti de manière homogène [15].

- ***Dans le cas où le patch peut être coupé en deux, peut-on conserver la moitié restante ?***

Il est possible de conserver la partie restante, à condition de laisser en place le film protecteur et de la conserver dans l'emballage. A noter que lorsque l'on pose sur la peau une moitié ou un quart de patch, il est préférable de rajouter un pansement adhésif (ex: Micropore®, Opsite®...) du côté où le patch a été coupé (en particulier si la forme du patch est ronde), afin que ce dernier puisse bien adhérer à la peau.

- ***Pourquoi le Compendium recommande-t-il de ne pas couper les patches Durogesic® ?***

Dans le cas du Durogesic®, le fabricant ne recommande pas de couper le patch par manque de données et pour des raisons de sécurité (exactitude de la dose, contact direct avec le principe actif lors de la manipulation et risque de surdosage au fentanyl). D'un point de vue galénique, les patches de Durogesic® disponibles en Suisse peuvent être coupés puisqu'il s'agit d'un système matriciel. La prudence est néanmoins de rigueur, puisque toute modification de la structure d'un patch peut en modifier la cinétique.

Il est à noter que les patches Durogesic® sous forme matricielle viennent d'être introduits sur le marché américain. Les patches disponibles jusqu'alors étaient de type réservoir.

- ***Comment administrer une dose inférieure lorsque le patch ne peut pas être coupé (patch réservoir) ?***

Dans certains cas particuliers, il est possible de plier le patch en deux (en repliant un des côtés actifs sur le dessus) et de le fixer ensuite avec un pansement adhésif (ex: Opsite®). Ainsi on élude le problème de perméabilité puisque seule une moitié du patch est en contact avec la peau. Le dosage exact n'est cependant pas garanti et la dose administrée peut varier d'une application à l'autre. En conséquence, cette méthode doit être réservée aux cas où les alternatives de traitement ont été épuisées et son emploi ne devrait pas se généraliser.

- ***Que faire si un patch se décolle ou tombe ?***

Il faut de préférence le remplacer par un nouveau patch. En effet, les minuscules squames de peau et autres résidus cutanés restés sur sa surface adhésive peuvent l'empêcher de recoller correctement et entraver la diffusion du principe actif. Il faut noter la date et l'heure et repartir pour un nouveau cycle (3 jours ou 1 jour suivant le produit). Lors d'un changement, il faut veiller à replier en deux le patch usagé, face adhésive tournée vers l'intérieur, et se rincer les mains après la manipulation. Chez les enfants et les personnes

atteintes de troubles mentaux, mieux vaut placer les patchs dans le milieu du dos afin d'éviter qu'ils les décollent, les manipulent et les portent à la bouche.

- ***Faut-il enlever un patch avant de prendre une douche ou un bain ?***

Non, les patchs sont conçus pour résister à l'eau. Les patients portant un patch peuvent se doucher, se baigner et nager. Il faut toutefois éviter de savonner ou d'appliquer une lotion cosmétique à l'endroit où est collé le patch. Afin d'éviter tout changement dans la libération du produit, mieux vaut éviter les sources de chaleur importante (eau chaude, sauna, bouillote...).

- ***Peut-on inscrire au stylo ou crayon quelque chose sur le patch ?***

Non, cela risque de modifier le réservoir de principe actif et donc de perturber la libération du principe actif. Il est néanmoins possible de noter le lieu de pose du patch sur la boîte pour un suivi optimal.

- ***Peut-on augmenter la dose de principe actif délivrée si on change le patch tous les jours ?***

Non, c'est inutile puisque le principe actif est libéré à vitesse constante. Si l'on veut augmenter la dose administrée, il faut augmenter la surface de contact entre le patch et la peau (c'est-à-dire choisir un patch de dimension plus grande avec le dosage souhaité ou poser simultanément 2 patchs à 2 endroits différents). Il faut néanmoins toujours respecter la dose maximale recommandée par le pharmacien.

- ***Peut-on coller un patch plusieurs fois de suite au même endroit ?***

Non, pour éviter des irritations éventuelles de la peau. Il faut de préférence respecter un intervalle d'une semaine entre deux applications au même endroit. Les patchs contenant des estrogènes ne doivent jamais être appliqués sur les seins [15].

# *Chapitre 2*

**Le**

**médicament**

## Le médicament

### II.1. Définition d'un médicament :

La notion de médicament est précisément définie en France par l'article L5111-1 du code de la santé publique :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament [16] ».

### II.2. Composition d'un médicament :

Le médicament est composé de deux sortes de substances : d'une ou plusieurs substances actives (aussi désigné principe actif — c'est souvent la substance active qui est désignée dans le langage courant par médicament) et d'un ou plusieurs excipients [17].

**Médicament = Principe Actif + Excipients**

#### II.2.1. Le principe actif :

La substance active, ou le principe actif, d'un médicament est l'ensemble de composants de ce médicament qui possède un effet thérapeutique. Cette substance est souvent en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients. Ce peut être une substance pure chimiquement définie ( molécule ) ou un mélange de plusieurs substances chimiquement

proches (isomères, par exemple) ou encore une substance définie par son mode d'obtention[18].

### **II.2.2. Les excipients :**

Les excipients sont des substances auxiliaires inertes servant à la formulation de la forme galénique ou destinées à créer une absorption par l'organisme. Ces excipients sont le plus souvent des substances inertes sur le plan pharmacologique. Les excipients permettent de formuler la ou les substances actives, c'est-à-dire de présenter la substance active sous une forme galénique déterminée. La formulation permet en plus de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée pour la voie d'administration souhaitée et éventuellement, le cas échéant, de moduler la vitesse de libération de la substance active vers l'organisme [18].

### **II.3.Types de médicament :**

#### **II.3.1. Médicament princeps :**

On désigne par produit pharmaceutique princeps, le produit pharmaceutique original c'est le médicament d'origine qui sert de modèle aux médicaments génériques. Il est protégé par un brevet (exclusivité commerciale) sur une période de 20 ans depuis la découverte de la molécule active [19].

#### **II. 3.2. Médicament générique :**

On désigne par produit pharmaceutique générique toute formulation dont la composition est essentiellement similaire au produit pharmaceutique original (princeps) lorsqu'il a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs.

Il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que lorsque nécessaire la bioéquivalence avec le premier produit à été démontrée [20].

#### **II.3.3.Types de génériques :**

➤ **La copie thérapeutique :**

C'est la copie conforme du médicament original (même molécule, même forme galénique, et même excipients), sauvant produite par les mêmes laboratoires pharmaceutiques.

➤ **Les médicaments assimilables :**

La forme galénique change, la forme chimique active change ; ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

➤ **Les médicaments essentiellement similaires :**

L'excipient change, mais ni le principe actif, ni sa quantité et ni sa forme galénique ne changent; ces génériques doivent prouver leur bioéquivalence avec le médicament original [21].

#### **II.4. Les voies d'administration d'un médicament : (figure II.1)**

Le médicament peut s'administrer, selon sa forme galénique, par plusieurs voies d'administration: de manière globale (systémique), la substance active passe dans le sang et est transportée partout dans l'organisme, afin d'atteindre sa cible :

- ❖ **Administration orale:** comprimé, sirop, gélule, solution buvable, granulé
- ❖ **Timbre transdermique** (à travers la peau) : par exemple pour pallier à l'envie de fumer, ou comme anti-inflammatoire ou antidouleur (morphinique)
- ❖ **L'administration par voie parentérale :** est faite au moyen d'une injection. Elle peut être :
  - **Intraveineuse**, en une fois on dira en bolus ou par une perfusion lente. La veine pouvant être superficielle, habituellement au bras (voie veineuse périphérique) ou profonde (voie veineuse centrale), le plus souvent au niveau du cou (veine jugulaire) ou sous la clavicule (veine sous clavière). La voie intraveineuse permet d'administrer un produit qui doit agir très rapidement (urgence) ou un produit mal toléré avec le risque d'irriter la veine (phlébite).
  - **Sous-cutanée** : sous la peau, fréquemment au niveau du ventre ou des cuisses (insuline)
  - **Intradermique** : dans le derme
  - **Intramusculaire** : dans un muscle (cuisse) pour un produit qui doit agir lentement.
- ❖ **De manière locale (topique):** la substance active est amenée directement à l'endroit où il doit agir :
  - pommade, crème dermique, gel dermique etc. (action cutanée ou topique)
  - aérosol (voies aériennes)
  - collyre (yeux) [16].



horaire, la dose journalière (quotidienne). Schématiquement, la pharmacocinétique est l'étude de l'action de l'organisme sur le médicament [18].

#### **II.4.2.3. Biodisponibilité :**

C'est la quantité du PA qui atteint la circulation générale après l'administration de la forme médicamenteuse étudiée et la vitesse à laquelle y parvient au site d'action pour avoir l'effet pharmacologique. Elle se mesure par rapport à une forme pharmaceutique de référence de même type galénique. [48]

#### **II.4.2.4. Bioéquivalence :**

Elle est obtenue lorsque deux médicaments ont la même biodisponibilité. Il faut donc que la quantité du PA qui atteint le site d'action et la vitesse à laquelle ce phénomène a eu lieu soient identiques. [48]

### **II.4.2 Terminologie pharmaceutique :**

#### **II.4.2.1. Pharmacothérapie :**

C'est l'emploi des médicaments pour traiter les maladies:

- Atténuer un symptôme (douleur, fièvre...),
- Remplacer une substance absente (insuline),
- éliminer les agents infectieux (virus et bactéries) [18].

#### **II.4.2.2. Pharmacovigilance :**

C'est l'étude des liens de causalités probables entre médicaments et réaction adverse (effet indésirable non notifié) [18].

#### **II.4.2.3. Pharmacoéconomie :**

L'étude du prix du médicament en tenant compte du coût financier de la maladie considérée, du coût financier global du développement, de la fabrication et de la diffusion commerciale du médicament [18].

## **II.5. Formes de la libération :**

### **II.5.1. Forme à libération modifiée :**

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration.

L'intensité et la vitesse de libération et l'intensité et la vitesse de dissolution sont les facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse de l'absorption; ils constituent le principe même de la conception des formes à libération prolongée [6, 24].

La modification de la libération peut résulter de caractéristiques voulues (excipients, processus de fabrication...) allant dans le sens de l'allongement de la libération ou de son raccourcissement par rapport à la libération immédiate.

### **II.5.2. Libération prolongée ou contrôlée :**

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme, qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

- La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption,
- La durée de cette libération est étalée dans le temps.

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro [25, 26], indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée [27].

Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants [28-29].

➤ **Les avantages de la libération contrôlée sont nombreux:**

- La réduction des prises journalières,
- Accroissement du confort du malade,
- Amélioration de l'observance du traitement,
- Diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques (présentant des risques de toxicité).

# Chapitre 3

## **Méthodes d'analyses**

## Méthodes d'analyse

### III-1 Introduction

La chimie analytique est une branche de la chimie appliquée. C'est la méthodologie qui réunit l'ensemble des moyens physico-chimiques mis en œuvre dans la résolution des problèmes posés par l'analyse chimique. L'analyse d'une solution est l'opération visant à établir sa composition, tant qualitative que quantitative, ce qui implique la séparation des constituants s'il s'agit d'un mélange.

On est ainsi conduit à distinguer des méthodes de séparation, d'identification et de dosage [30]. Parmi ces méthodes, la spectrophotométrie et chromatographique.

### III.2. Spectrophotométrie d'absorption dans UV-Visible :

La spectrophotométrie d'absorption dans l'UV/Visible est une technique basée sur l'absorption des radiations lumineuses par la matière dans le domaine s'étendant du proche ultraviolet au très proche infrarouge, soit entre 180 et 1100 nm. Cette partie du spectre est désignée par l'UV –Visible, parce qu'elle englobe les radiations perceptibles par l'œil humain. D'une manière générale, elle apporte peu d'informations structurales, mais elle a, en revanche, beaucoup d'application en analyse quantitative. Les calculs de concentration découlent de la loi de Beer et Lambert.

#### III.2.1 Principe :

Le domaine spectral est divisé en trois plages de longueur d'onde appelées proche UV (185 – 400 nm), visible (400 – 900nm) et très proche infrarouge (900 – 1100nm).

L'origine de l'absorption lumineuse est due à l'interaction de photons incidents avec les espèces de l'échantillon. Ainsi lorsqu'une molécule isolée absorbe un photon de l'UV-Visible, l'énergie d'un ou plusieurs électrons de valence se trouve accrue en entraînant des perturbations.

#### III.2.2. Application de la spectroscopie UV-Visible

##### ➤ Analyse quantitative :

La technique UV-Visible est largement exploitée en analyse quantitative, depuis fort longtemps. Les mesures reposent sur la loi de Beer et Lambert qui relie dans certaines conditions, l'absorption de la lumière à la concentration d'un composé en solution.

La loi de Beer et Lambert est présentée ci-dessous sous sa forme actuelle :

$$A = \epsilon_{\lambda} I C$$

A : désigne l'absorbance, paramètre optique sans dimension, accessible au moyen du spectrophotomètre,

I : est l'épaisseur (en cm) de la solution traversée,

C : la concentration molaire,

$\epsilon_{\lambda}$  : coefficient d'absorption molaire à la longueur d'onde  $\lambda$  spécifique à une substance qui absorbe en solution.

➤ **Analyse qualitative :**

Les applications de la spectrophotométrie dans l'UV-Visible sont quelque peu limitées en analyse qualitative, parce que le nombre de maxima et minima d'absorption est relativement faible. L'identification indiscutable d'un composé est donc souvent impossible [31].

### **III.3. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge :**

La spectrophotométrie infrarouge est un des méthodes les plus puissantes dont dispose le chimiste pour identifier les composés organique ou inorganiques purs. Car à l'exception de quelques molécules homo-nucléaires telles que O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> et Cl<sub>2</sub>, toutes les espèces moléculaires absorbent dans l'infrarouge. De plus, à l'exception des molécules chirales à l'état cristallin, chaque espèce a un spectre d'absorption infrarouge unique.

Pour l'analyse quantitative, la spectroscopie infrarouge est un outil moins satisfaisant que le spectrophotométrie UV-Visible [32].

#### **III.3.1. Principe :**

Le phénomène d'absorption dans le domaine de l'infrarouge est lié aux vibrations et à l'énergie de vibration moléculaire. En première approximation, la vibration d'une molécule peut être considérée comme harmonique et décomposée de ce fait en un nombre fini vibration simples, dans le cas d'une molécule non-linéaire de N atomes. Ces vibrations qui impliquent une variation du moment dipolaire, créent un champ électromagnétique périodique qui absorbe la radiation électromagnétique de même fréquence, l'intensité d'absorption étant proportionnelle au carré de la vitesse de variation du moment dipolaire [33].

### **III.3.2. Appareillage :**

Les spectrophotomètres utilisés pour l'enregistrement des spectres comprennent une source de lumière appropriée, un monochromateur ou interféromètre, et un détecteur [34].

Le principe de fonctionnement général des appareils peut être décomposé comme suit [35] :

- Le faisceau lumineux issu d'une source proche IR est envoyé sur un disperseur, qui fournit le spectre de cette lumière,
- Après la traversée du disperseur, il y a irradiation de l'échantillon à analyser,
- Deux modes sont possibles : réflexion ou transmission suivant que le faisceau incident se réfléchit ou traverse l'échantillon,
- Réception du faisceau défléchi ou transmis sur des capteurs, conversion en signal :  
Le spectre est alors obtenu.

### **III.3.3. Types de spectrophotomètre infrarouge :**

On trouve deux types d'appareils à infrarouge dans les laboratoires modernes : les spectrophotomètres dispersifs, les spectrophotomètres à transformée de Fourier. Les deux types sont utilisés pour obtenir des spectres complets servant à l'identification qualitative.

#### **III.3.3.1. Spectrophotomètre IR à transformée de Fourier (IRTF) :**

Le principe de transformation de Fourier se base sur le fait que chaque fonction peut être décomposée en une somme de fonctions sinusoïdales, chacune de ces fonctions est définie par deux valeurs : sa fréquence (longueur d'onde) et son amplitude.

La transformation de Fourier est une procédure mathématique qui permet de décomposer un interférogramme en une somme de fonction sinusoïdales, représentant chacune une onde donnée. La fréquence et l'onde de ces ondes sont calculées à partir de données de l'interférogramme.

En quelques secondes, l'interférogramme est recueilli par le spectrophotomètre, traité par le calcul de transformation de Fourier et converti pour donner le spectre entier de l'échantillon [35].

### **III.4. Microscopie électronique à balayage (MEB) :**

La microscopie électronique à balayage (MEB) et la microanalyse aux rayons X (EDX) permettent de caractériser, du point de vue morphologique et chimique élémentaire (morphochimique), des particules et des fibres, minérales ou organiques, même de très petites dimensions submicroscopiques.

Cette caractérisation morphochimique s'effectue en trois étapes : premièrement, prélèvement et préparation des échantillons. Ensuite, recherche et observation au MEB de particules ou de fibres de formes sphériques, détermination de leur forme et mesure de leurs dimensions à l'écran (analyse morphologique). Enfin, détermination de leur composition par EDX (analyse chimique) [36].

#### **III.4.1. Le principe :**

Le principe du balayage consiste à explorer la surface de l'échantillon par lignes successives et à transmettre le signal de détecteur à un écran cathodique dont le balayage est exactement synchronisé avec celui du faisceau incident. Les microscopes à balayage utilisent un faisceau très fin qui balaie, point par point l'échantillon.

Sous l'impact du faisceau d'électron accélérés, des électrons rétrodiffusés et des électrons secondaires (électron arrachés par ionisation) émis par l'échantillon sont recueillis sélectivement par des détecteurs qui transmettent un signal à un écran cathodique dont le balayage est synchronisé avec le balayage de l'objet [37].

#### **III.5 Dissolution :**

##### **III.5.1. Définition :**

La dissolution est une opération qui consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Elle conduit à une préparation homogène appelée solution [38].

##### **III.5.2. Type de dissolution :**

Lorsqu'une substance est en contact avec un solvant, la dissolution peut être une :

###### **III.5.2.1. Dissolution simple (complète) :**

Ce type de dissolution est plus ou moins long selon la nature de la substance à dissoudre et les solvants utilisés. En général, la vitesse de dissolution peut être accélérée en augmentant la température du milieu de dissolution [39].

**III.5.2.2. Dissolution extractive :**

On l'utilise pour les principes actifs d'origine végétale ou animale, dont le but est d'extraire les substances actives en utilisant un solvant approprié. Elle permet d'obtenir une solution médicamenteuse utilisable telle quelle, on pouvant servir à préparer d'autres formes pharmaceutiques comme les sirops, les potions [39].

**III.5.3. Facteurs intervenant dans la dissolution :****III.5.3.1. Solubilité :**

La solubilité ou coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume du liquide nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance considérée. On distingue la solubilité par ionisation (dissolution en ions) et la solubilité par polarité (affinité entre les groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre) [39]. La table 3.a présente les facteurs influençant la solubilité.

**Table III.1. Facteurs influençant la solubilité.**

facteurs	Effets sur la solubilité
Constitution chimique	Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires.
Température	La solubilité d'un solide dans un liquide augmente avec la température mais il y a certaines exceptions. L'élévation de la température est contre-indiquée pour les produits volatils et thermolabiles.
pH	Dans le cas de la dissolution par ionisation, le pH du milieu est très important (alcaloïde, phénols, substances amphotères...).
Polymorphisme a une température donnée	Un produit est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé.
Substances additives	Les substances ajoutées à un solvant peuvent modifier la solubilité de certains produits.
Mélange de solvants	L'augmentation de la solubilité peut être réalisée par mélange de solvant.

**III.5.3.2. Vitesse de dissolution :**

La vitesse de dissolution est la vitesse à laquelle un principe actif se dissout dans un milieu aqueux à partir d'une forme pharmaceutique. La table III.2 présente les facteurs physico-chimiques qui influencent la vitesse de dissolution [39].

**Table III.2. Facteurs influençant la vitesse de dissolution.**

<b>facteurs</b>	<b>Effets sur la vitesse de dissolution</b>
Surface de contact solide-liquide	La vitesse de dissolution croît avec le degré de division.
viscosité	La viscosité diminue avec la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion.
Agitation	L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.
Température	Une élévation momentanée de la température accélère la dissolution.

**III.5.4. Essai de dissolution des formes solides :****III.5.4.1. Principe :**

Le test de dissolution est une méthode d'évaluation *in vitro* de la vitesse du taux de libération du PA pour toutes les phases de développement d'un nouveau médicament, permettant de faire une étude de la cinétique de dissolution d'un médicament quelconque dans un milieu donné. Il est aussi un outil d'évaluation lors d'un développement d'un générique, par la comparaison des profils de dissolution à celui du médicament, pour évaluer l'uniformité et démontrer la stabilité d'une forme pharmaceutique donnée. Le test *in vitro* est une étape préliminaire pour prédire le comportement du médicament *in vivo* et de sa performance.

**III.5.4.2. Conditions opératoires :**

Les principales conditions opératoires portent sur le milieu de dissolution, à savoir :

- Le volume et la composition (eau distillée, milieux physiologiques artificiels),
- La vitesse d'agitation de la palette ou du panier (de 50 à 120 rotation par minute),

- Le débit pour la cellule à flux continu,
- Le mode de prélèvement, le nombre d'essais et l'intervalle de prélèvement.

#### **III.5.4.3. Milieux de dissolution :**

Si la solubilité de PA varie peu en fonction du pH, on prend de l'eau pure ce qui facilite le dosage. Si maintenant la solubilité varie en fonction du pH, il faudra prendre alors un milieu gastrique artificiel, puis un milieu intestinal artificiel. Le mieux est de faire varier progressivement le pH de 1.2 à 8.0, qui convient le mieux aux conditions physiologiques [39].

#### **III.5.4.4. Méthodes de dissolution :**

La pharmacopée européenne décrit trois méthodes de dissolution :

##### **a- Méthode à palette tournante :**

Le récipient contenant le milieu de dissolution est en verre borosilicaté. Il est cylindrique à fond hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve dans l'axe du récipient à une distance déterminée du fond. C'est l'appareil qui convient le mieux dans la plupart des cas.

##### **b- Méthode à panier tournant :**

La palette est remplacée par un panier cylindrique grillagé dans lequel est placée l'unité à essayer.

##### **c- Méthode à cellule à flux continu :**

L'échantillon est placé dans une cellule qui est traversée de bas en haut par la solution du milieu de dissolution [39].

#### **III.5.4.5. Influence de la dissolution sur l'absorption :**

Suite à sa libération, le principe actif est immédiatement absorbé par l'organisme. Les pics de concentration plasmatique sont atteints en trente minutes après l'assimilation, cette dernière est optimisée lorsque l'administration est orale [40,41].

La demi-vie du principe actif dans le plasma humain est longue approximativement de 36 à 45 heures ce qui permet de diminuer le nombre de prises journalières et de maintenir les concentrations stables tout au long de la journée.

Une substance médicamenteuse ne peut être résorbée que sous forme dissoute faisant de l'étape de dissolution un facteur limitant la résorption. Cependant, les formes non ionisées des médicaments ont une faible hydro solubilité se qui limite la résorption.

# Chapitre 4

## **Matériels et méthodes**



## MATERIELS ET METHODES

### IV.1. Définition et mécanisme d'action de la molécule de l'amlodipine:

Les inhibiteurs calciques comme l'amlodipine ralentissent le mouvement du calcium dans les muscles lisses des parois des vaisseaux sanguins, nécessaire à la leur contraction.

L'amlodipine est un inhibiteur de canal calcium, il bloque des canaux spéciaux, appelés « canaux calcium », situés à la surface des cellules qui laissent normalement entrer les ions calcium dans les cellules. Lorsque les ions calcium s'introduisent dans les cellules des muscles des parois des vaisseaux sanguins, une contraction des vaisseaux se produit. En réduisant l'entrée du calcium dans les cellules, l'amlodipine empêche les cellules de se contracter, ce qui contribue au relâchement et à l'élargissement des parois des vaisseaux sanguins et entraîne une diminution de la pression artérielle. [14]

### IV.2. Propriétés pharmacologiques:

L'amlodipine agit en tant que,

- Inhibiteur calcique.
- Vasodilatateur.
- Antihypertenseur.
- Anti-angoreux.

#### IV.2.1. Propriétés pharmacocinétiques:

Après administration orale à des doses thérapeutiques, l'amlodipine est totalement absorbée. Sa biodisponibilité absolue varie entre 64 et 80 %. Le pic plasmatique survient généralement 6 à 12 heures après la prise. Le volume de distribution est de 21 l/kg. La demi-vie d'élimination terminale est de 35 à 50 heures, et permet une prise unique quotidienne. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours d'administration.

Elle est presque entièrement métabolisée en métabolites inactifs. Dix pour cent de la molécule mère et 60% des métabolites sont excrétés dans les urines. Les études in vitro ont montré que l'amlodipine circulante est liée à 97,5 % aux protéines plasmatiques.

Chez le sujet âgé, les concentrations plasmatiques d'amlodipine sont plus élevées que chez le patient jeune, sans traduction clinique, la demi-vie d'élimination terminale étant inchangée. Une augmentation de la demi-vie est observée en cas d'insuffisance hépatique.

Par contre, les concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale, chez le patient souffrant d'une insuffisance rénale [14].

#### **IV.2.2. Propriétés pharmacodynamiques**

Chez les patients angoreux, l'administration d'amlodipine augmente la durée de l'effort, comme les autres antagonistes du calcium, l'amlodipine est métaboliquement neutre et ne modifie pas les taux de lipides plasmatiques.

Chez les patients transplantés rénaux hypertendus, l'amlodipine administrée à la posologie usuelle, diminue la pression artérielle, augmente le flux sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire et diminue les résistances vasculaires rénales [14].

#### **IV.2.3. Effets indésirables :**

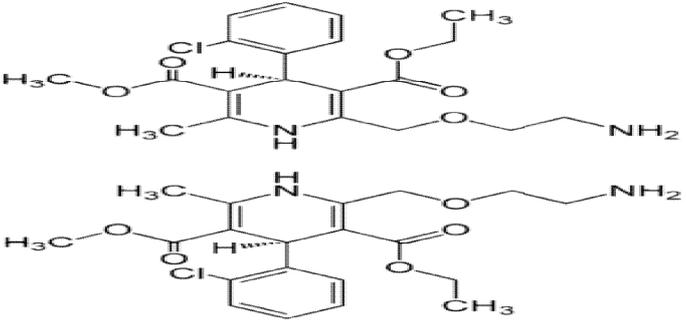
Dans les études cliniques contrôlées par placebo chez des patients atteints d'hypertension ou d'angine de poitrine, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des œdèmes dans 11,1 %. L'incidence des vertiges était de 3,4 %. Des maux de tête et une sensation de fatigue ont fréquemment été observés ainsi que des crampes musculaires, des nausées, une somnolence, des douleurs abdominales, des palpitations et une rougeur au visage ont été rapportés occasionnellement.

### **IV.3. Les propriétés physico-chimiques:**

#### **IV.3.1. Le principe actif :**

Les indications d'identification physico-chimique sur l'amlodipine sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau IV.3.1.** Caractéristiques physico-chimiques de l'amlopidine

Le nom chimique	(RS)-3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulfonate; 2-[(2-Aminoethoxy) methyl]-4-(2-Chlorophenyl)-3-Ethoxycarbonyl-5-Methoxycarbonyl-6-Methyl-1, 4-Dihydropyridine;
Poids moléculaire	567.05 g/mole
Structure chimique	 <p>The image shows the chemical structure of Amlodipine, a 1,4-dihydropyridine derivative. It features a central pyridine ring with a methyl group at position 6, a 2-aminoethoxymethyl group at position 2, and a 2-chlorophenyl group at position 4. The pyridine ring is substituted with a methyl group at position 5 and an ethoxycarbonyl group at position 3. The pyridine ring is also substituted with a methyl group at position 6 and an ethoxycarbonyl group at position 3. The pyridine ring is also substituted with a methyl group at position 6 and an ethoxycarbonyl group at position 3. The pyridine ring is also substituted with a methyl group at position 6 and an ethoxycarbonyl group at position 3.</p> <p><math>C_{26}H_{31}ClN_2O_8S</math></p>
Aspect	Poudre fine, de couleur jaune clair
solubilité	Insoluble dans l'eau

**IV.3.2. Les excipients :****IV.3.2.1. La cellulose :****IV. 3.2.1.1. Définition :**

La cellulose est un polymère linéaire de glucose : les unités glucose sont unies entre elles uniquement par des liaisons 1-4 d'où leur appellation de beta glycanes (ou beta glucanes). Il s'agit de polysaccharides de haut poids moléculaire puisque le degré de polymérisation peut aller jusqu'à 15 000.

La cellulose est un des constituants principaux de la paroi cellulaire des végétaux terrestres.

La cellulose est **insoluble** et très résistante aux dégradations physiques et chimiques.

Néanmoins, il est possible de l'extraire, mais aussi de lui faire subir des modifications chimiques pour la solubiliser. [46]

#### IV.3.2.1.2. Les différentes familles de dérivés de cellulose:

Il existe 2 grandes familles de dérivés de cellulose :

##### ❖ La cellulose microcristalline :

La cellulose microcristalline est insoluble, elle va donc être uniquement **dispersible** dans l'eau, c'est-à-dire qu'elle crée un réseau tridimensionnel qui emprisonne physiquement l'eau.

Ce réseau forme un gel qui a les propriétés suivantes :

- Thixotropie
- Opacité
- Bonne stabilité thermique
- Texture courte.

La thixotropie :

Signifie que le produit perd sa viscosité lorsqu'il est soumis à un cisaillement, mais retrouve une viscosité proche du départ quand le cisaillement cesse.

##### ❖ Les éthers cellulosiques :

Parmi les éthers cellulosiques :

- la carboxyméthylcellulose (CMC) présente un caractère anionique, et est soluble dans l'eau chaude comme dans l'eau froide.

Elle présente un caractère **épaississant** qui résiste bien aux traitements thermiques et aux pH acides.

- Les hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), les hydroxypropylcelluloses (HPC), et les méthylcelluloses (MC) sont non ioniques, et ont une solubilité dans l'eau limitée. Ainsi, les HPMC et MC sont solubles dans l'eau froide, mais **insolubles dans l'eau chaude**.

Ceci confère aux MC et HPMC une propriété unique pour des texturants alimentaires : ils **gélifient à chaud**. En effet, alors que la viscosité des solutions d'hydrocolloïdes diminue, celle des solutions de MC et d'HPMC augmente brusquement lorsque la température dépasse une température dite « point de gel »

Ce point de gel est plus élevé pour les HPMC (70/90°C) qui conduisent à des gels semi fermes à mous, que pour les MC (40/55°C) qui donnent des gels fermes et élastiques. Néanmoins, la valeur du point de gel varie en fonctions de différents facteurs tels que :

- La présence d'ingrédients ou d'additifs qui ont une forte affinité pour l'eau comme le saccharose ou le glycérol diminue le point de gel
- Le degré de substitution des dérivés de cellulose.
- Le cisaillement et la vitesse de chauffage augmentent tous 2 la température de gélification.

La fonctionnalisation des MC et HPMC nécessite 2 étapes :

Une dispersion, celle-ci peut se faire selon 3 modes :

Pré mélange à sec avec d'autres ingrédients en poudre tels que farine, sucre, sel,...

Via un fluide non aqueux tel que l'huile,

Ou dans une petite partie de l'eau de la formulation à une température supérieure au point de gel.

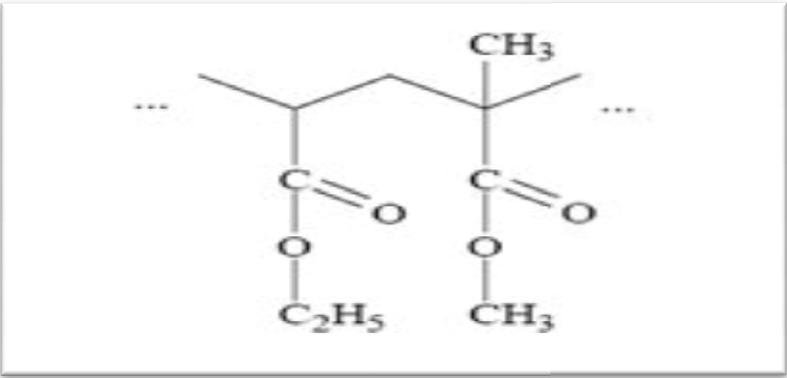
L'hydratation est ensuite obtenue en 10 à 20 min à froid sous agitation.

Le degré de substitution ou DS correspond au nombre moyen d'hydroxyles par unité glucose qui ont réagi. [46]

#### IV.3.2.2. Eudragit® NE 30 D :

Eudragit® NE 30 D est la dispersion aqueuse d'un copolymère neutre sur la base de l'acrylate d'éthyle et le méthacrylate de méthyle [44].

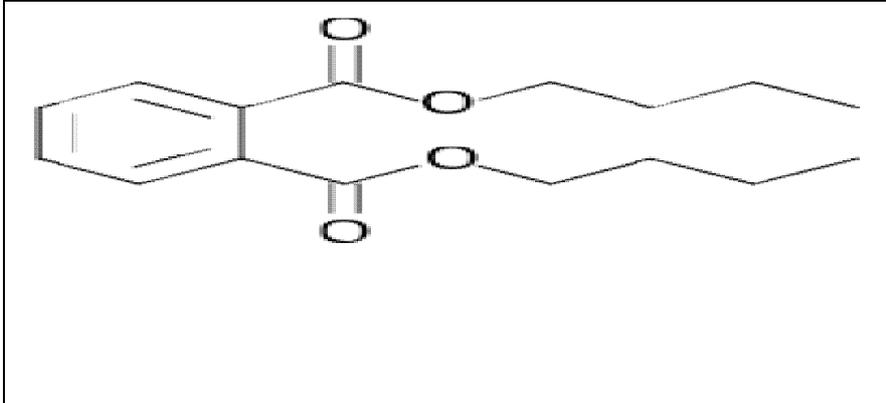
**Tableau IV.3.3** Caractéristiques physico-chimiques d'Eudragit

le nom chimique	Eudragit NE30 D
Solubilité	Insoluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques comme alcool et l'acétone
Caractéristique	Flexible ; plastifiant ; convient pour la structure de la matrice, utilisé pour l'enrobage et pelliculage des médicaments
aspect	Liquide blanc laiteux de faible viscosité ayant une légère odeur caractéristique
Structure chimique	

### IV.3.2.3. Dibutyl phthalate:

**Dibutyl phthalate (DBP):** est utilisé comme plastifiant, et toujours comme un additive pour les adhésives. Il est soluble dans les différents solvants organiques comme alcool, éther et le benzène [45].

**Tableau IV.3.2.3.**Caractéristiques physico-chimiques du dibutyl phthalate

Le nom chimique	dibutyl phthalate
Le poids moléculaire	278.34g/mol
La densité	1.05g/cm <sup>3</sup> a 20°C
aspect	Liquide transparent
Formule semi développée	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>
La structure chimique	

## IV.4. Partie expérimentale :

### IV.4.1. Dosage de l'amlopidine dans le milieu physiologique par UV-Visible :

#### IV.4.1.1. Choix de la méthode de dosage :

Le choix de la méthode de dosage repose généralement sur les propriétés physicochimiques de la substance chimique ou naturelle à analyser.

Parmi les méthodes physicochimiques d'analyse, la spectroscopie d'absorption moléculaire dans l'UV-visible, qui est définie comme une méthode de mesure de l'absorption de la lumière UV-visible par les molécules à analyser.

La méthode de dosage par l'UV-visible est reconnue comme une méthode simple, directe et rapide, qui va être utilisée pour le dosage de l'amlopidine. Mais avant de l'utiliser comme méthode de routine, il faut procéder à sa validation, c'est à dire qu'elle doit répondre à

un ensemble de critères : la spécificité, la linéarité, la précision, la reproductibilité et la répétabilité.

#### **IV.4.1.2. Matériels et réactifs :**

-Spectrophotomètre UV-visible

-Balance analytique à  $\pm 0,1$ mg de précision

-Verrerie : tubes à essai de 25 ml, fiole de 25, 50, 100ml, pipettes de précision (1, 2, 5, 10ml)

##### **✓ Réactifs :**

-L'amlodipine (bésylate) d'origine SAIDAL

-le milieu physiologique (similaire de celui de la sueur et de la peau) tampon acétate d'ammonium pH= 6

#### **IV.4.1.3. Protocole analytique :**

##### **1. Optimisation de la longueur d'onde spécifique :**

A l'issue de la recherche de la solubilité des principes actifs, nous procédons à la détermination du maximum d'absorbance de l'amlodipine dans le milieu physiologique tampon pH=6, en faisant un balayage de longueur d'onde dans l'UV entre 200 et 600 nm. Pour cela, on utilise une solution standard de l'amlodipine de 0.05mg/ml, préparée par dissolution de 5 mg d'amlodipine dans 100 ml de solution tampon à pH6 dans une fiole jaugée de 100 ml. Par suite on prend la plus grande valeur d'absorption maximale qui correspond à la longueur d'onde optimale d'absorption (voir spectre UV-visible de la figure IV.1).

##### **2. Courbe d'étalonnage d'amlodipine dans le milieu tampon pH= 6:**

###### **a- Préparation du tampon acétate d'ammonium « pH=6 » :**

On pèse 100gr d'acétate d'ammonium qu'on fait dissoudre dans une quantité de 300ml d'eau distillée. On ajoute 4.1 ml d'acide acétique (100% pur). On complète avec l'eau distillée jusqu'au trait de jauge dans une fiole de 500ml. On a réajusté avec 1.35ml d'acide acétique pour avoir pH = 6, en utilisant un pH-mètre étalonné à 7.

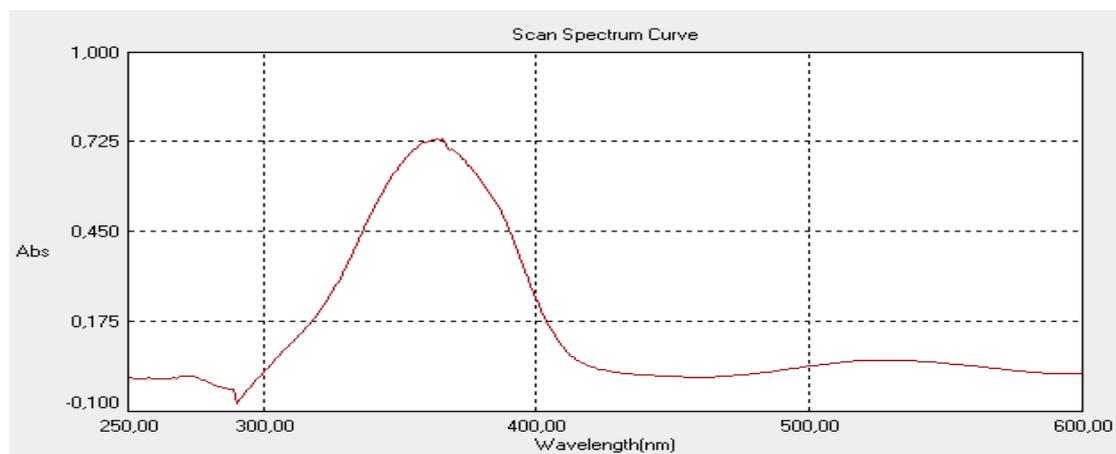
**b- Préparation des étalons :**

On prépare une solution standard d'amlodipine à 50mg/l dans 100ml du milieu pH= 6 ; pour cela on pèse 5mg d'amlodipine qu'on transvase dans une fiole de 100ml. Puis, on dissout la prise d'essai avec un minimum de solution du milieu à pH=6, puis on complète jusqu'au trait de jauge avec le même tampon pH6.

On prélève pour préparer six étalons de 10ml selon le tableau IV.4.1.3.b.1 :

**Tableau IV.4.1.3.b.1:** la composition des étalons à pH= 6

Etalon	Le blanc	1	2	3	4	5	6
[Amlo] mg/L	0	3	4	5	6	8	10
V (ml) solution std 50mg/L	0	0.6	0.8	1.0	1.2	1.6	2.0
V (ml) milieu pH=6	10	9.4	9.2	9.0	8.8	8.4	8.0



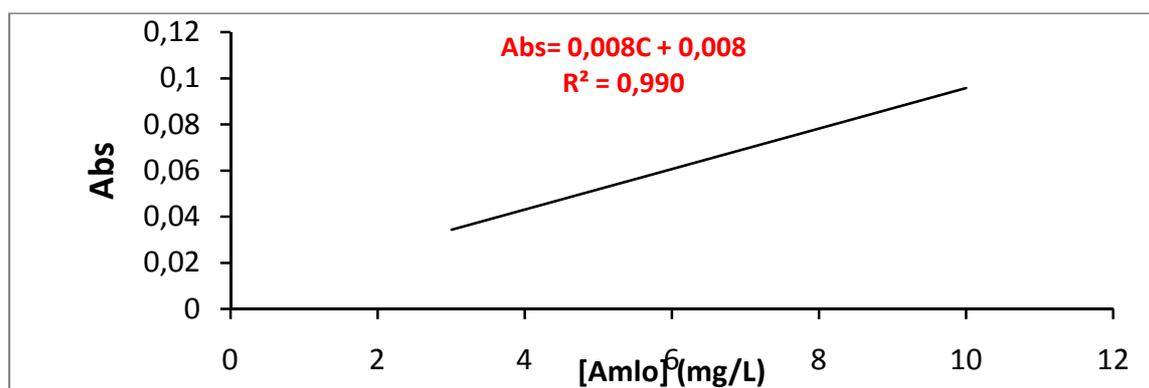
**Figure IV.1 :** Le spectre UV-Visible de l'Amlodipine a pH= 6

On a obtenu sur le spectre une bande d'absorption à  $\lambda_{\text{max}}= 368\text{nm}$ . Par conséquent, on mesure les absorbances des étalons en fixant la longueur d'onde à 368nm. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau IV.4.1.3.b.2 :

**Tableau IV.4.1.3.b.2** : courbe d'étalonnage de l'amlopidine pH=6

Etalon	1	2	3	4	5	6
[Amlo] (mg/L)	3	4	5	6	8	10
Abs ( $\lambda_{\max}=368\text{nm}$ )	0.037	0.041	0.053	0.058	0.065	0.097

La courbe d'étalonnage de l'amlopidine est représentée dans la figure IV.4.1.3.b.2, dont l'équation est :  $\text{Abs} = 0.008C + 0.008$ .

**Figure IV.2** : courbe d'étalonnage de l'amlopidine à pH=6

#### IV.4.2. Préparation des films :

On pèse la quantité calculé de HPMC, la poudre est pulvérisée par broyage dans un mortier en porcelaine. La poudre est transférée dans un bécher de 100cm<sup>3</sup> propre et sec. Ensuite, on ajoute 2/3 de volume d'eau distillée amenée au préalable par chauffage à 70C°. On mélange bien la poudre de HPMC avec l'eau chaude, pour bien homogénéiser et empêcher la formation des grumeaux en utilisant une baguette de verre ou bien un barreau magnétique sous agitation continue jusqu'à température ambiante. Après on ajoute 1/3 de volume d'eau refroidie à 5C° ou glacée préparée au préalable. On doit homogénéiser la suspension, puis on verse le mélange dans une boîte de pétri de diamètre de 54mm. On laisse sécher le film pendant 72 heures [49]

## IV.4.2.1. Composition des films

Tableau IV.4.2.1. Composition des films

Série	film	PA	La matrice			
			HPMC (gr)	EUD (gr)	DBP (ml)	EAU (ml)
-	-	Amlo (mg)	HPMC (gr)	EUD (gr)	DBP (ml)	EAU (ml)
1	13.11%	0	0.9177			6
	13.11%	5	0.9177			6
	15%	5	1.05			5.945
	17%	5	1.19			5.805
2	6.5gr	5	0.13	0.722		5.64
	7gr	5	0.14	0.7777		6
	7gr	5	0.42	0.4977		6
3	13.11%	5	0.7777		0.14	6
	15%	5	0.8883		0.16	6
	17%	5	1.0066		0.18	6

## Exemple de calcul :

*Film de 7 g à 13,11% de HPMC sans amlodipine:*

HPMC à 13,11% + 86,89% d'eau distillée = 100%

La masse de polymère calculée:

100% —————> 7 g

13,11% —————>  $M_{\text{HPMC}}$

$M_{\text{HPMC}} = (13.11 \times 7) / 100$

$M_{\text{HPMC}} = 0.9177 \text{ g}$

Le volume ou la masse d'eau distillée calculée:

100% —————> 7 g

86.89% —————>  $M_{\text{H}_2\text{O}}$

$M_{\text{H}_2\text{O}} = (86.89 \times 7) / 100$

$M_{\text{H}_2\text{O}} = 6.0823 \text{ g}$

Volume d'eau est donc **6.0823 ml**.

#### IV.4.2.2. Dissolution des films de la série (1) dans le milieu à pH=6 :

##### *a- Matériels et réactifs:*

-Plaques chauffante, agitateur à hélice, papier aluminium, papier absorbant, thermomètre pipettes, tubes à essai de 25ml, béchers, spectrophotomètre UV-Visible de marque Optize, eau distillée, milieu tampon à pH=6, films.

##### *b- Mode opératoire :*

On verse 400ml du milieu tampon pH=6 dans un bécher de 1litre, on amène la solution à une température de  $32\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , maintenue constante sous le contrôle d'une sonde de température, et soumise à une agitation continue de 100 tr/min. Une fois que la température devient stable, on introduit l'un des films préparés dans la solution.

On doit procéder aux prélèvements de 2 ml de la solution à chaque fois par pas, qu'on diluera avec 2 ml d'eau distillée, pour suivre la cinétique de libération du principe actif en fonction du temps. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

#### **1- La cinétique de libération de l'amlodipine du film à 13 %HPMC + 5 mg Amlo :**

**Tableau IV.4.2.2.1 : cinétique de dissolution du principe actif du  
Film à 13%HPMC + 5 mg Amlo**

t (min)	0,17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
Abs x(10 <sup>-3</sup> )	32	11	20	11	15	13	16	18	17	11	14	19	26	21

#### **2- La cinétique de libération de l'amlodipine du film à 15 %HPMC + 5 mg Amlo :**

**Tableau IV.4.2.2.2 : cinétique de dissolution du principe actif du  
Film à 15%HPMC + 5 mg Amlo**

t (min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
Abs x10 <sup>-3</sup>	0.0	13	14	13	14	15	13	15	17	15	17	21	25	27

**3-Cinétique de libération de l'amlodipine du film à 17% HPMC + 5mg Amlo :**

**Tableau IV.4.2.2.3: cinétique de dissolution du principe actif du  
Film à 17%HPMC + 5 mg Amlo**

t (min)	0,17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
Abs x (10 <sup>-3</sup> )	0	0	0	1	1	2	5	4	9	8	13	8	8	8

**IV.4.1.3. Dissolution des films de la série (2) dans le milieu à pH=6 :**

**1-Cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 13,11% (11,11% Eud +2%  
HPMC + 5mg Amlo) :**

**Tableau IV.4.1.3.1: cinétique de dissolution du principe actif du  
Film de 7g à 13% (Eud.11, 11%+ 2%HPMC + 5 mg Amlo)**

t(min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
Abs x10 <sup>-3</sup>	16	21	41	43	59	55	55	56	63	86	77	69	76	96

**2-La cinétique de libération de l'amlodipine du film de 6,5g à 13,11% (11,11% Eud  
+2%HPMC +5mg Amlo) :**

**Tableau IV.4.1.3.2:** cinétique de dissolution du principe actif du

Film de 6.5g à 13,11% (11.11%Eud+2%HPMC + 5 mg Amlo)

t(min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
Abs x 10 <sup>-3</sup>	0	18	21	25	25	25	24	26	28	31	35	36	44	42

**3- Cinétique de libération de l'amlodipine du Film de 7g à 13,11% (7,11% Eud. + 6% HPMC +5mg Amlo):****Tableau IV.4.1.3.3:** cinétique de dissolution du principe actif du

Film de 7g à 13,11% (7.11% Eud + 6% HPMC + 5 mg Amlo)

t(min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
Abs x 10 <sup>-3</sup>	0	0	0	0	3	12	17	25	27	33	43	31	35	35

**IV.4.1.4. Dissolution de des films la série (3) dans le milieu pH=6 :****1- La cinétique de libération de l'amlodipine du Film de 7g à 13,11% (11,11% HPMC + 2% DBP + 5mg Amlo) :****Tableau IV.4.1.4.1:** cinétique de dissolution du principe actif du

Film de 7g à 13% (11.11% HPMC+2%DBP + 5 mg Amlo)

t(min)	0,17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
Abs x 10 <sup>-3</sup>	29	23	21	22	21	22	23	23	27	26	32	33	29	29

**2- Cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 15% (2,62% HPMC + 2,38% DBP + 5mg Amlo) :**

**Remarque :** toutes les valeurs des absorbance mesurées sont nulles. On déduit que le principe actif ne se libère pas du film à 15% de HPMC-DBP

### 3- Cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 17% (14,38 % HPMC + 2,62% DBP + 5mg Amlo:

**Tableau 3.15 : l'absorbance du film 14.38% HPMC+2.62% DBP + 5 mg Amlo (7gr, 17%)**

*Remarque :* toutes les valeurs des absorbance mesurées sont nulles. On déduit que le principe actif ne se libère pas du film à 17% de HPMC-DBP

#### IV.4.2. Analyse infrarouge des films de HPMC, HPMC-Eudragit, HPMC-DBP : (série 4) :

##### IV.4.2.1. Composition des films :

Les préparations des films est faite selon le même modèle de calcul des quantités pour réaliser les compositions de films destinés à l'analyse IR, sans et avec principe actif qui serviront de témoins pour les films ayant subit une dissolution.

Les compositions des films sont regroupées dans le tableau IV.4.3.1.

**Tableau IV.4.2.1 :** Composition des films témoins pour l'analyse infrarouge

Film	Amlo. (PA) (mg)	Matrice			Pourcentage en masse de la matrice (%)	Quantité d'eau (g)	Masse du film (g)
		HPMC (% ; g)	Eud. (% , g)	DBP (% , g)			
1	5	11.11; 0.7777		2 , 0.14	13.11	6	7
2		11.11; 0.7777		2 , 0.14	13.11	6,08	7
3	5	2 ; 0.14	11.11, 0,7777		13.11	6	7
4		2 ; 0.14	11.11, 0,7777		13.11	6,08	7
5	5	2 ; 0.13	11.11, 0.7222		13.11	5.64	6.5
6		2 ; 0.13	11.11, 0.7222		13.11	5.65	6.5

# Chapitre 5

## **Résultats et discussions**

## Résultats et discussions

### V.1. Contrôles physico-chimiques du principe actif et des polymères:

#### V.1.1. Caractères organoleptiques :

##### - Aspect et couleur

Mettre quelques grammes de l'amlodipine sur un papier aluminium puis observer ses particularités. C'est une poudre blanche.

#### V.1.2. Solubilité

On remarque une rapide et complète dissolution de l'amlodipine dans le milieu physiologique pH= 6.

#### V.1.3. Identification par spectrophotométrie d'absorption IR

##### ➤ Spectres IR des matières premières :

##### -Amlodipine (principe actif)

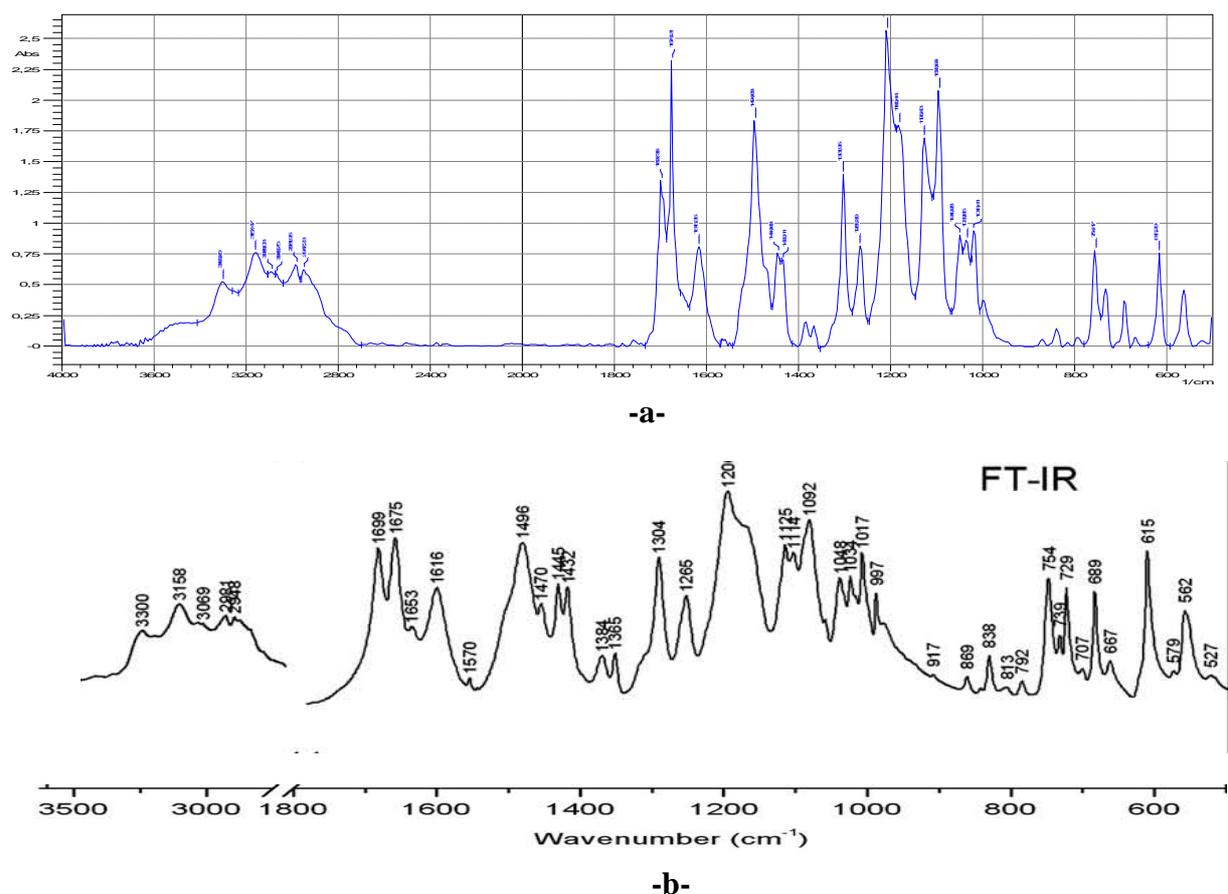
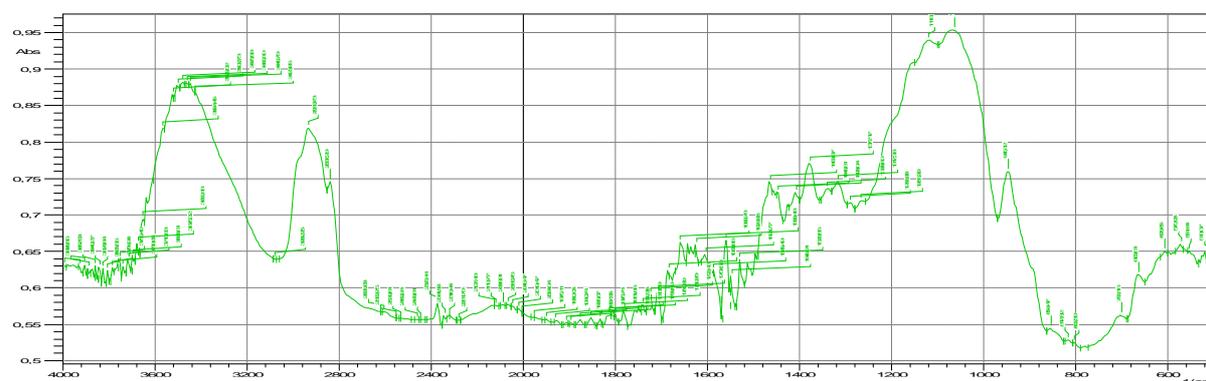


Figure V.1 : spectres IR de l'amlodipine pur en pastille de KBr

L'analyse par infrarouge a donné le spectre a de la figureV.1, qui confirme sa pureté et son authenticité, ce qui permet de le comparer à celui de la littérature [L. Szabó et al. / Journal of Molecular Structure 924–926 (2009) 385–392]. Les bandes caractéristiques IR de l'amlopidine utilisée dans notre travail sont rassemblées dans le tableau qui suit :

Bandes IR (nombre d'onde en $\text{cm}^{-1}$ )	Types de liaisons ou de groupement
3300, 3167 2961, 2947	vas et vs de N-H de $\text{NH}_2$ d'amine primaire (moyennes) vas de C-H de $\text{CH}_3$ (moyennes)
1717, 1674	$\nu$ (C=O) ester proche du méthyl en méta sur le cycle pyridinium (forte) $\nu$ (C=O) ester proche de l'éther et en méta' sur le cycle pyridinium (forte)
1616	$\delta$ (NH) dans le plan du groupement amine primaire $\text{NH}_2$ (forte)
1494	$\delta$ (NH) dans le plan du groupement NH d'amine secondaire cyclique (forte)
1207	vas( $\text{SO}_3$ ) élancement asymétrique du groupement sulfonium (forte)
1126,	$\nu$ (C-O-C) élancement de la fonction éther (forte)
1083	vs( $\text{SO}_3$ ) élancement symétrique du groupement sulfonium (forte)

### -Spectre IR de HPMC (polymère)



**Figure V.2:** spectre IR du HPMC pur en pastille de KBr

Les bandes d'absorptions les plus caractéristiques du spectre de HPMC (figure V.2) permettent de confirmer la pureté et la qualité du produit, et qui sont :

-3450  $\text{cm}^{-1}$ , correspondant à l'élongation du OH de la fonction alcool du cycle hétéroside rappelant la structure d'un dérivé cellulosique (forte et large)

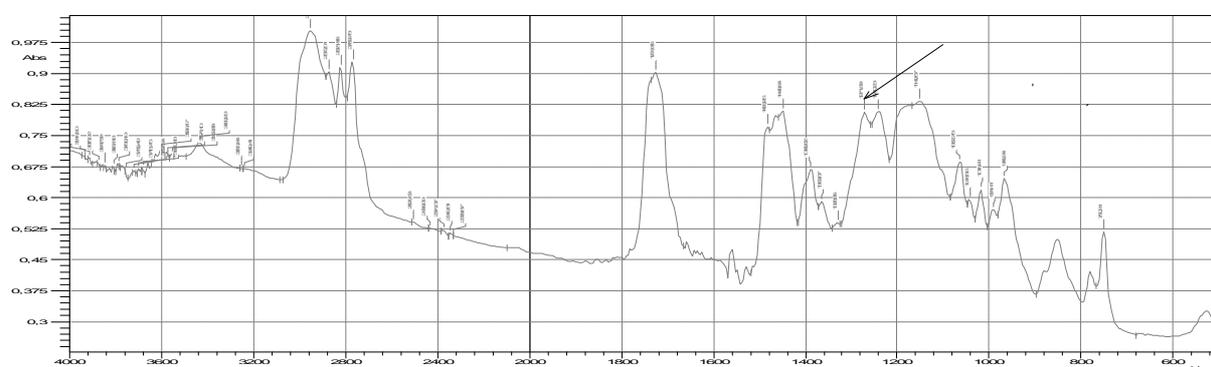
-2883  $\text{cm}^{-1}$ , vibration de valence de  $\text{CH}_2$  du groupement  $\text{CH}_2\text{-OH}$  (forte)

-1624  $\text{cm}^{-1}$ , déformation de CH de  $\text{CH}_2$  cyclique (moyenne)

-1120  $\text{cm}^{-1}$ , élongation de C-O-C d'éther (forte)

- 1080  $\text{cm}^{-1}$ , élongation de C-O d'alcool primaire (forte).

### **-Eudragit 100 (polymère):**



**Figure V.3 :** spectre IR de l'Eudragit 100 pur en film.

Les bandes les plus caractéristiques observés sur le spectre IR (Figure V.3) de l'Eudragit utilisé, mettent en évidence les groupements fonctionnels du polymère. Ce qui montre que celui-ci est pur et sa structure est intacte. Les principales bandes sont :

-2963, 2872, 2821, 2769  $\text{cm}^{-1}$  : bandes d'élongations asymétriques et symétriques des  $\text{CH}_3$  et des  $\text{CH}_2$  (fortes et moyennes)

-1724  $\text{cm}^{-1}$  : élongation forte de C=O de l'ester (forte)

- 1483, 1448  $\text{cm}^{-1}$  : déformations symétrique (cisaillement) et asymétrique (torsion) des CH de  $\text{CH}_2$  et de  $\text{CH}_3$  (moyennes)

- 1271, 1240,  $\text{cm}^{-1}$  : élongation asymétrique de C-O de l'ester appartenant à deux structures ou isomères de conformations stables distinctes (fortes).

-1149  $\text{cm}^{-1}$  : élongation symétrique du groupement C-O de l'ester (forte).

### **V.1.4. Résultats de l'étude des cinétiques des films :**

#### **V.1.4.1. Etude de la cinétique des films de la série (1) :**

**a- Film HPMC 17% + 5mg Amlo:**

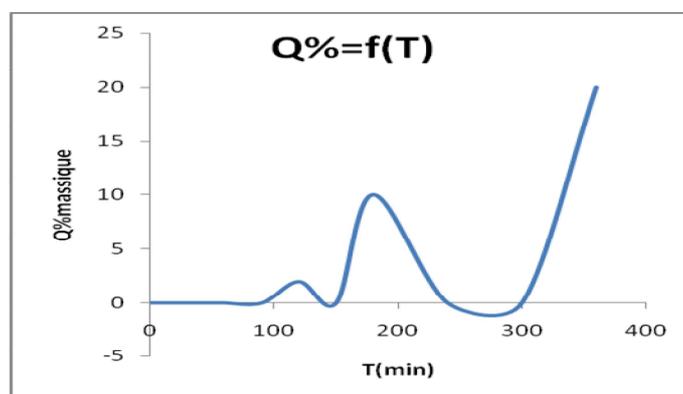
Les variations des concentrations, masses et pourcentage massique de l'amlodipine libérée par ce film sont regroupés dans le tableau V.1.1.

**Tableau V.1.1** : résultats des pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film de 7g à 17% HPMC + amlodipine (5mg)

t(min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
C(mg/l)	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0	1.25	0	0	2,5
M (mg)	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0	0.5	0	0	1
Q%	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	10	0	0	20

**V.1.4.1.1 Courbe cinétique du film 17% HPMC +5mg Amlo**

La courbe cinétique de libération du PA du film à 17% de HPMC est représentée dans la figure V.5-a



**-a-**

**Figure V.4.** : Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 17% HPMC + Amlodipine (5mg), a) pourcentage massique de PA en fonction du temps.

**-Interprétation et discussion :**

On remarque que pour la cinétique de libération du PA du film à 7g avec un taux élevé de HPMC (17%), le pourcentage maximal Q de l'amlodipine libéré est insuffisant estimé à seulement à 20% atteint au bout d'un temps maximal de 6h (360min). D'autre part, le principe actif ne commence à se libérer qu'à partir de 120min avec une quantité négligeable (2%). De plus, celle-ci subit une dégradation relativement rapide après sa libération.

On peut conclure, qu'avec un taux et une masse élevée de HPMC, le principe actif a du mal à non seulement à diffuser au sein du polymère, mais ce dernier constitue une membrane plus rigide vis-à-vis du phénomène de l'érosion, mais aussi envers le milieu physiologique qui ne peut pas diffuser dans le film, et vice versa le film représente une barrière très dense pour le PA.

Pour mieux étudier la cinétique de libération du PA emprisonné dans ce film, il faut prolonger le temps de dissolution jusqu'à au moins 24h.

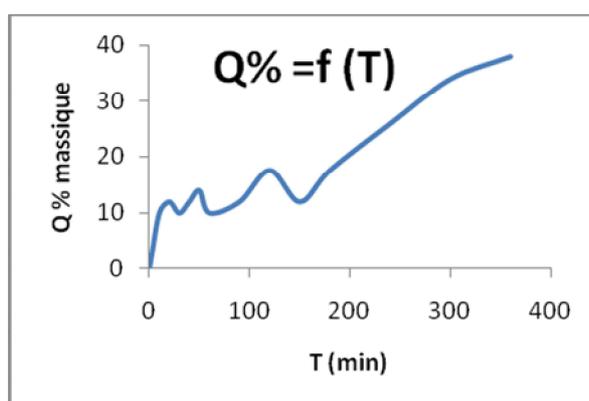
#### b- Film HPMC 15% + 5mg Amlo:

Les résultats de variation des concentrations, masses et pourcentages massiques de PA libéré par ce film, sont rassemblés dans le tableau V.1.2, alors que les courbes représentatives de ces variations sont portées sur la figure V.6 –a, b, c.

**Tableau V.1.2 :** résultats des pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film de 7g à 15%HPMC + amlodipine (5mg)

T (min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
C (mg/l)	0	1.25	1.5	1.25	1.5	1.75	1.25	1.75	2.25	1.75	2.25	3.25	4.25	4.75
Masse (mg)	0	0.5	0.6	0.5	0.6	0.7	0.5	0.7	0.88	0.7	0.88	1.3	1.7	1.9
Q%	0	10	12	10	12	14	10	12	17.6	12	17.6	26	34	38

#### V.1.4.1. 2. Courbe cinétique du film 15% HPMC +5mg Amlo



-a-

**Figure V.5. :** Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 15% HPMC + Amlodipine (5mg), a) pourcentage massique du PA en fonction du temps.

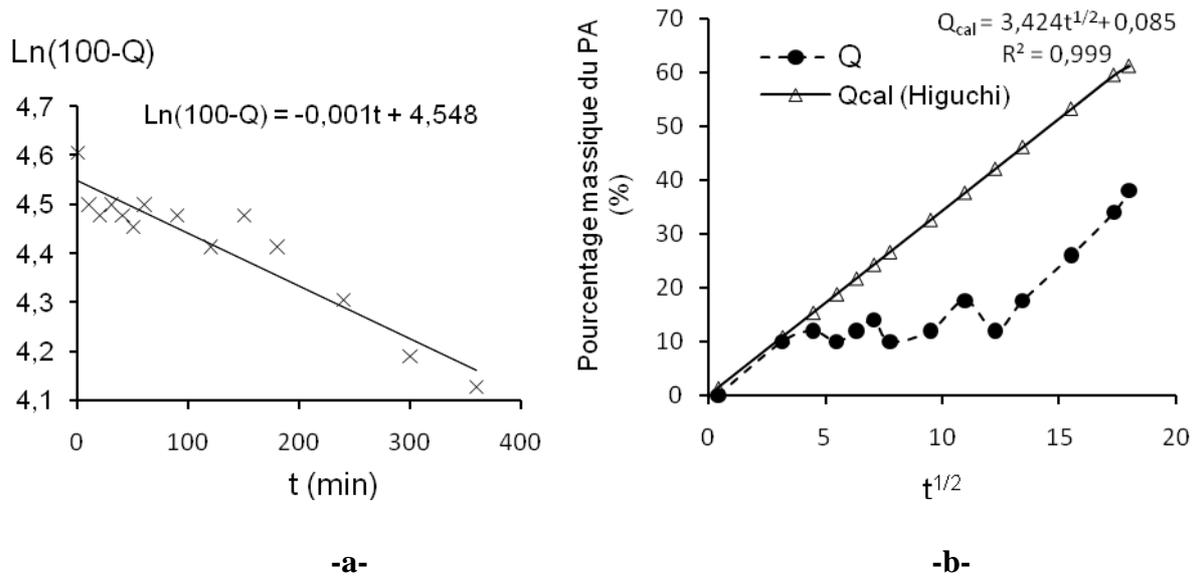
**a-Modèle cinétique :**

Les calculs sont faits à la base des équations des deux modèles qui se rapprochent le plus des profils de la courbe cinétique Q(%) en fonction du temps. Les équations des deux modèles retenus, d'ordre 1 et Higuchi permettent de recalculer les valeurs en s'appuyant sur les équations linéarisées et les constantes cinétiques k déduites respectivement des deux modèles [46].

Les résultats des calculs est les équations à partir des deux modèles sont regroupés dans le tableau V.1.4.1.1.2.a, et les courbes représentatives correspondant aux deux modèles sont reportées dans la figure V.7.

**Tableau V.1.4.1.1.2.a :** valeurs, paramètres et équations des modèles cinétiques pour le film de 7g à 15% HPMC + Amlodipine (5mg)

t (min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
Q%	0	10	12	10	12	14	10	12	17.6	12	17.6	26	34	38
<b>Modèle Higuchi</b>														
Lnt	-1.77	2.30	3.0 0	3.40	3.69	3.9 1	4.0 9	4.5 0	4.79	5.01	5.19	5.48	5.70	5.89
LnQ	-	2.30	2.4 9	2.30	2.49	2.6 4	2.3 0	2.4 9	2.87	2.49	2.87	3.26	3.53	3.64
t <sup>1/2</sup>	0.41	3.16	4.4 7	5.48	6.32	7.0 7	7.7 5	9.4 9	10.9 5	12.25	13.42	15.4 9	17.3 2	17.97
$Q_{cal} = \frac{kt^{1/2}}{kt^{1/2}}$	1.41	10.9	15. 4	18.9	21.7	24. 3	26. 6	32. 6	37.7	42.1	46.1	53.3	59.6	61.8
<b>Modèle d'ordre 1</b>														
$Q_{cal} = \frac{100(1-e^{-kt})}{100(1-e^{-kt})}$	0.02	1.00	1.9 8	2.96	3.92	4.8 8	5.8 2	8.6 1	11.3 1	13.93	16.47	21.3 4	25.9 2	30.23
Ln(100-Q) = -kt	4.60	4.50	4.4 8	4.50	4.48	4.4 5	4.5 0	4.4 8	4.41	4.48	4.41	4.30	4.19	4.13



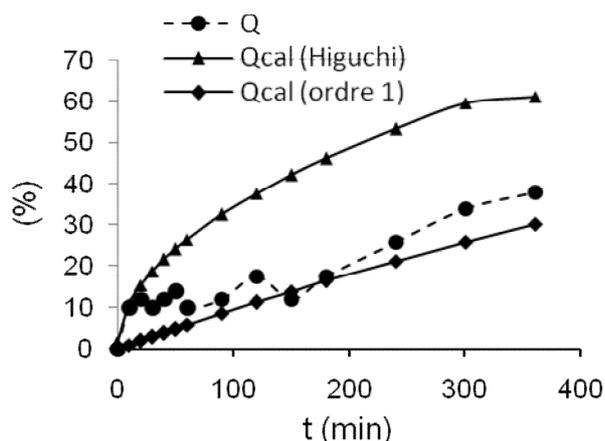
**Figure V.7 :** Modèles de la cinétique de libération de l’amlodipine du film à 15% HPMC + Amlodipine (5mg), en fonction du pourcentage massique du PA, a) Modèle d’ordre 1 ; b) Modèle Higuchi.

**b- Paramètres et équations des modèles cinétiques :**

Sur le tableau Tableau V.1.4.1.1.2.b qui suit, on réunit tous les paramètres des deux modèles cinétiques, les courbes de variations correspondant aux deux modèles par comparaison avec la courbe expérimentale sont représentées par la figure V.8.

**Tableau V.1.4.1.1.2.b :** Paramètres des deux modèles cinétiques ordres 1 et Higuchi répondant à la cinétique de libération de l’amlodipine du film d 7g à 15% HPMC + Amlodipine (5mg)

Modèle	Type d'équation linéarisée	Constante cinétique k	Equation linéarisée	Valeurs aux limites
<b>Ordre 1 :</b> $Q=100(1-e^{-kt})$	$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	<b>0.001</b>	$\text{Ln}(100-Q) = -0.001t + 4.548$	$t \rightarrow 0$ $Q \rightarrow 0$ $\text{Ln}(100-Q) = \text{Ln}100 = 4.605$
<b>Higuchi :</b> $Q=kt^{1/2}$	$\text{Ln}Q = \frac{1}{2}\text{Ln}t + \text{Ln}k$	<b>3.438</b>	$\text{Ln}Q = 0.343 \text{Ln}t + 1.235$	$t \rightarrow 0$ $Q \rightarrow 0$



**Figure V.8:** Comparaison entre les courbes cinétiques expérimentales, calculées d'ordre 1 et Higuchi en fonction du temps

**-Interprétation et discussion :**

Les résultats montrent que le meilleur modèle est celui d'ordre 1, qui s'applique le plus à la cinétique de libération de l'amlopidine pour le film de 7g à 15% HPMC + 5mg d'Amlodipine, dans le milieu physiologique pH=6.

En effet, non seulement l'équation linéarisée de ce modèle donne une droite qui répond à la théorie, mais aussi les valeurs recalculées par ce modèle sont très proches et présentent moins d'écart avec celles obtenues par les mesures. Par contre, le modèle Higuchi ne s'applique pas à ce cas, mis à part pour les valeurs correspondant à des temps faibles (0 à 10 min) qui sont très proches des valeurs expérimentales.

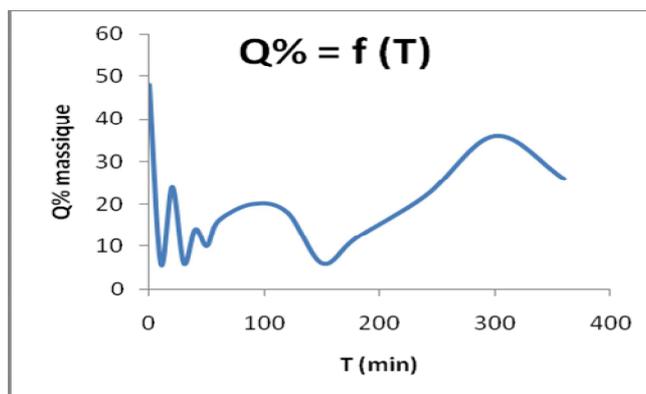
**c- Film de 7g à 13.11 %HPMC + 5 mg Amlo :**

Les valeurs des concentrations, masses et pourcentages massiques du PA en fonction du temps sont rassemblées dans le tableau V.1.3, tandis que les courbes cinétiques expérimentales sont représentées par les figures V.9, a, b, c.

**Tableau V.1.3 :** résultats des pourcentages massiques de l'amlopidine libérée en fonction du temps du film HPMC 13.11% + amlopidine (5mg)

T (min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
C (mg/l)	6	0.75	3	0.75	1.75	1.25	2	2.5	2.25	0.75	1.5	2.75	4.5	3.25
Masse (mg)	2.4	0.3	1.2	0.3	0.7	0.5	0.8	1	0.9	0.3	0.6	1.1	1.8	1.3
Q%	48	6	24	6	14	10	16	20	18	6	12	22	36	26

### - V.1.4.1.1.3. Courbe cinétique du film de 7g à 13,11% HPMC +5mg Amlo



-a-

**Figure V.9.** : Courbe de la cinétique de libération de l'amlopidine du film de 7g à 13.11% HPMC + Amlodipine (5mg), a) pourcentage massique du PA en fonction du temps.

#### **a-Modèle cinétique :**

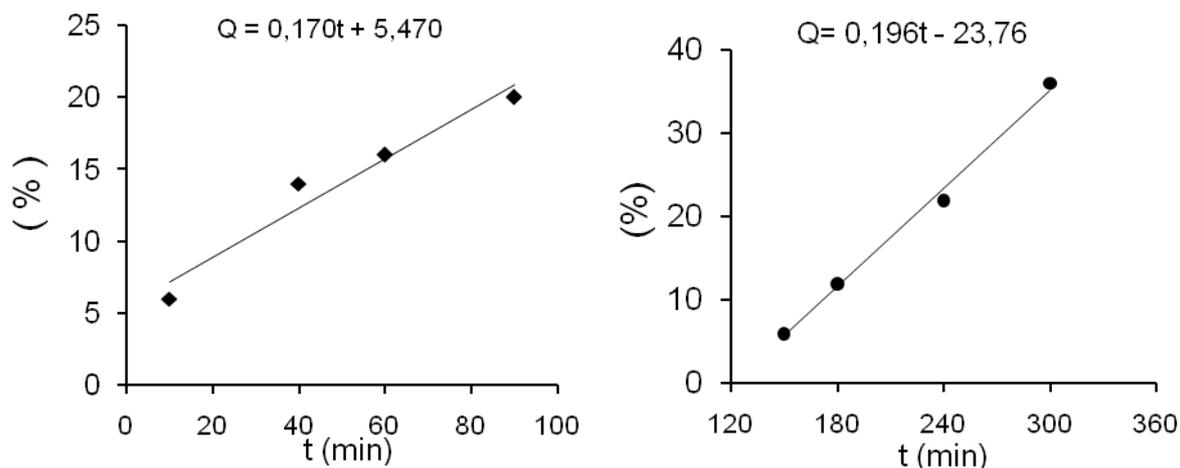
On peut constater sur le profil de la courbe cinétique expérimentale de la figure V.6, qu'il existe essentiellement deux domaines modélisables. Le modèle cinétique le plus applicable est d'ordre « zéro » [50]. Mais, celui-ci s'applique sur deux domaines de temps compris entre 10min et 90min, tandis que le second il s'appliquerait sur le domaine des temps les plus élevés entre 150min et 300min. Du fait de la dégradation du principe actif d'une part pendant le processus de dissolution et de l'inhomogénéité du film, certaines valeurs qui sont aberrantes (à 0.17 min, à 20min, à 30 min, à 50 min et à 360min) sont rejetées du calcul du modèle.

Les résultats des calculs sont regroupés dans le tableau V.1.4.1.1.3.a qui suit :

**Tableau V.1.4.1.1.3.a:** Valeurs calculées, paramètres et équations du modèle cinétique d'ordre « zéro » du film de 7g à 13.11% HPMC -5mg Amlo.

T (min)	10	40	60	90	120	150	180	240	300	
Q%	6	14	16	20	18	6	12	22	36	
Modèle ordre « zéro » : $Q_{cal} = 0,170t + 5,470$ ; $k = 0.170$										
Qcal	7.23	12.51	15.67	20.77						
Modèle ordre « zéro » : $Q_{cal} = 0.196t - 23.76$ ; $k = 0.196$										
						Qcal	5.64	11.52	23.28	35.06

Les figures V.10- a, b, sont représentatives des courbes cinétiques calculées selon le modèle d'ordre « zéro » avec différentes constantes cinétiques  $k$ , de valeurs respectivement 0.170 et 0.196 correspondant aux profils des courbes cinétiques respectivement de chaque domaine des temps.



**Figure V.10** : Courbes cinétiques du modèle d'ordre « zéro » de libération de l'amlopidine du film de 7g à 13.11 % HPMC – 5mg Amlo.

#### **-Interprétations et discussions :**

On remarque que la cinétique de libération du PA suit le modèle d'ordre « Zéro » pour le film de 7g à 13.11% de HPMC. La diminution de la quantité de polymère a donné un film qui libère l'amlopidine sur une grande période de temps avec des quantités relativement proportionnelles au temps, qui rappelle celui d'une pompe osmotique représentée par un modèle linéaire. Celui-ci suppose que la surface du film ne change pas, mais les conditions d'équilibre ne sont pas vraiment atteintes.

En conclusion, ce film correspond à un bon modèle de libération pour un transdermique, mais les quantités libérées n'atteignent les valeurs optimales au bout de 6 heures. Ce qui signifie, il faut prolonger le temps de dissolution au-delà de 6 heures, pour atteindre les quantités optimales de PA libéré.

#### **V.1.4.2. Résultats de l'étude de la cinétique des films de la série (2) :**

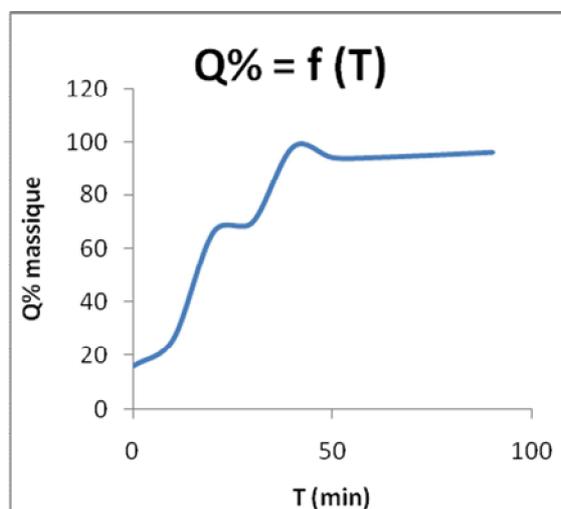
**a- Film de 7g à 13.11% (11,11% Eudragit + 2% HPMC +5mg Amlo):**

Les valeurs expérimentales des concentrations, masses et pourcentages massiques de PA libéré en fonction du temps du film de 7g à 13.11% (11.11% Eud- 2% HPMC -5mg amlo) sont données dans le tableau V.2.1, et représentées par les figures V.11-a, b, c .

**Tableau V.2.1** : résultats des pourcentages massiques de l'amlopidine libérée en fonction du temps du film (7gr) HPMC 2% + 11.11% Eud + amlodipine (5mg)

T (min)	0,17	10	20	30	40	50	60	90
C (mg/l)	2	3.25	8.25	8.75	12.25	11.75	11.75	12
Masse (mg)	0.8	1.3	3.3	3.5	4.9	4.7	4.7	4.8
Q%	16	26	66	70	98	94	94	96

**V.1.4.2.1. Courbes cinétiques du film de 7g à 13.11% (2% HPMC + 11,11% Eud +5mg Amlo)**



**-a-**

**Figure V.11.** : Courbe de la cinétique de libération de l'amlopidine du film de 7g à 13.11 % 2% HPMC + 11.11% Eud +Amlodipine 5mg), a) pourcentage massique du PA en fonction du temps

**a-Modèle cinétique :**

L'examen du profil de libération de l'amlopidine pour le film de 7g à 13.11% (11.11%Eud + 2% HPMC + 5mg Amlo.) montre que la cinétique pourrait se rapprocher beaucoup plus du modèle Weibull ou de la fonction de distribution RRSBW relative à un modèle où la diffusion est le seul mécanisme responsable de la libération du PA [46].

Pour cela, on se base sur l'équation RRSBW du type :

$$Q_{\text{cal}}(\%) = Q_{\infty} \left( 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_D}\right)^{\beta}} \right)$$

Où,

$Q_{\text{cal}}$  : pourcentage massique PA dissout à un temps  $t$  calculé

$t_0$  : temps initial correspond à 0.17min

$t_D$  : temps correspondant à un pourcentage de 63,2% de PA dissout. Dans ce cas, il est estimé approximativement à 20min.

$Q_{\infty}$  : pourcentage de PA dissout pour un temps infini. Il est égal à 100%.

$\beta$  : est le facteur de sigmoïté. Il est compris dans l'intervalle 0.42-0.59. Pour nos calculs, on prendra la valeur maximale qui vérifie le plus le modèle.

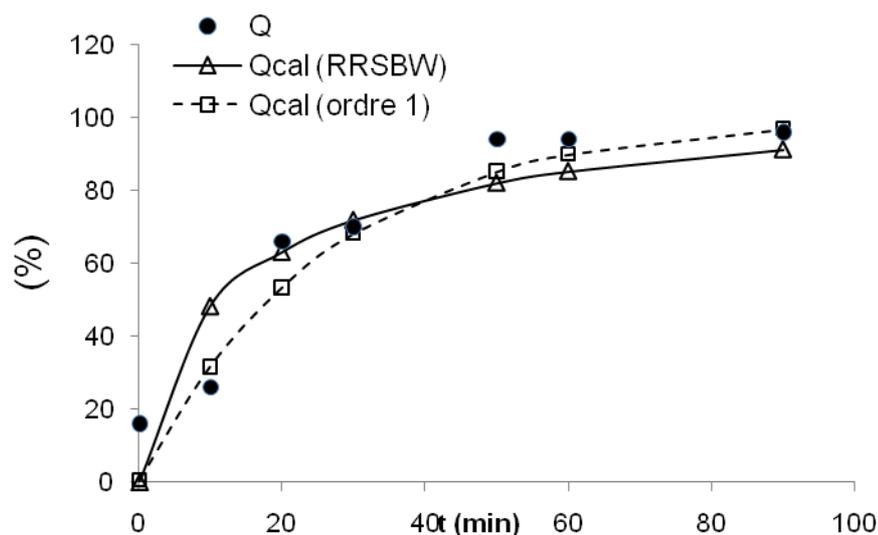
Le modèle d'ordre 1, exprimé par l'équation suivante :

$Q_{\text{cal}}(\%) = 100 (1 - e^{-kt})$ , est plus simplifié répondant surtout aux formes pharmaceutiques conventionnelles, telle que la cinétique de libération du PA dépend du pH.

Dans le tableau V.1.4.2.1.a. qui suit, on a réunit les résultats des calculs en comparaison avec les valeurs expérimentales. Les courbes cinétiques, théoriques (calculées par la fonction RRSBW et par le modèle d'ordre 1) et expérimentale sont représentées dans la figure V.12.

**Tableau V.1.4.2.1.a :** Comparaison des résultats du calcul du pourcentage  $Q_{cal}(\%)$  de PA, selon deux modèles, la fonction de distribution RRSBW et d'ordre 1, pour le film de 7g à 13.11 % 2% HPMC + 11.11% Eud +Amlodipine 5mg).

t (min)	0.17	10	20	30	50	60	90
Q%	16	26	66	70	94	94	96
Modèle RRSBW							
$Q_{cal}\%$	0	48.20	63.03	71.80	81.98	85.18	91.16
Modèle d'ordre 1							
$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	4.43	4.30	3.53	3.40	1.79	1.79	1.39
$Q_{cal}=100(1-e^{-kt})$	0.64	31.61	53.23	68.02	85.04	89.77	96.73
Constante cinétique $k = 0.038$				Equation linéarisée : $\text{Ln}(100-Q) = -0.038t + 4.378$			



**Figure V.12:** Modèle cinétique de comparaison calculé selon l'équation de Weibull ou fonction de distribution RRSBW et du modèle d'ordre 1 du film de 7g à 13.11% (2% HPMC + 11.11% Eud).

**-Interprétations et discussions:**

D'après les résultats des calculs, on vérifie que les écarts existent entre les valeurs du modèle et les valeurs expérimentales. Mais, ces écarts sont négligeables aux principales valeurs trouvées, comme le temps  $t_D$  estimé à 20 minutes, correspondant à 63.03% est très proche de la valeur théorique de 63.2 donnée dans la littérature, vérifiant ainsi l'hypothèse de départ. En

particulier, le pourcentage  $Q_{cal}$  à  $t=30$ min et estimé à 71.80% est très peu différente de la valeur expérimentale d'environ 70%.

On remarque que les valeurs calculées sont de plus en plus proches des valeurs expérimentales si le temps augmente. Ce qui met en évidence l'existence d'un mécanisme de diffusion du PA déterminant la cinétique de libération aux temps plus élevés (60-90min).

Ceci s'explique au départ que le film de HPMC-Eud subit d'abord une érosion superficielle, puis la solution tampon diffuse dans un premier temps au sein de la matrice, et dans une seconde étape c'est l'amlodipine plus solubilisée qui diffuse à son tour d'abord à travers le film puis vers la solution.

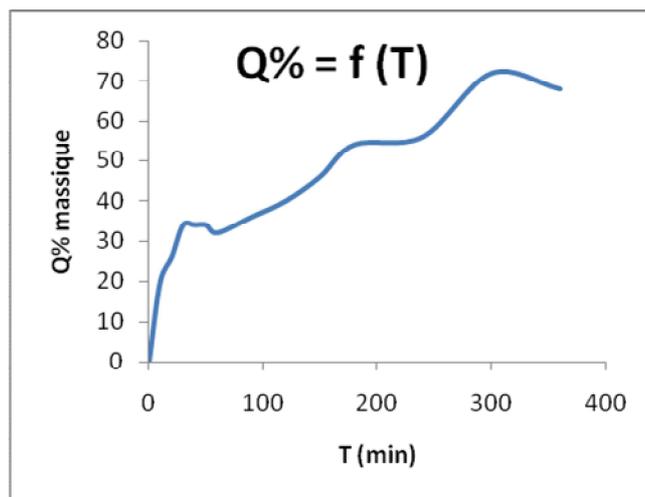
**b- film à de 6.5g à 13.11% (11,11% Eud +2%HPMC +5mg Aml):**

Les concentrations, masses et pourcentages massiques du PA en fonction du temps sont spécifiés dans le tableau V.2.2, tandis que les courbes cinétiques expérimentales sont représentées dans les figures V.13.

**Tableau V.2.2** : résultats des pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film de 6.5g à 13.11% (HPMC 2% + 11.11% Eud + amlodipine 5mg).

T (min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
C (mg/l)	0	2.5	3.25	4.25	4.25	4.25	4	4.5	5	5.75	6.75	7	9	8.5
Masse (mg)	0	1	1.3	1.7	1.7	1.7	1.6	1.8	2	2.3	2.7	2.8	3.6	3.4
Q%	0	20	26	34	34	34	32	36	40	46	54	56	72	68

**V.1.4.2.1.2 Courbe cinétique du film 2% HPMC + 11,11% Eud +5mg Aml (6.5gr)**



a-

**Figure V.13.** : Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 6,5g à 13.11% (2% HPMC + 11.11% Eud + Amlodipine 5mg), a) pourcentage massique du PA en fonction du temps.

#### -Modèle cinétique :

On applique le même modèle de la fonction de distribution RRSBW pour ce film étant donné qu'il s'agit du même type de composition. Ce qui varie seulement c'est la masse du film qui diminue à 6.5g. On remarque aussi que le profil de la courbe cinétique expérimentale est similaire à celui du précédent film d'Eud. et de HPMC.

Dans le cas de ces résultats, on doit poser les coefficients suivants :

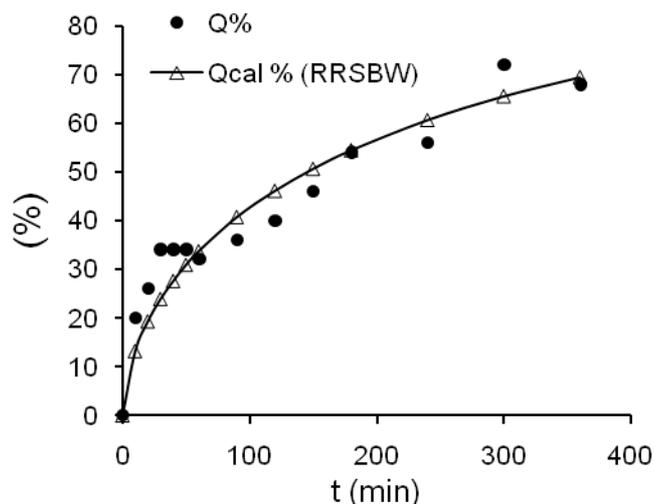
$t_0 = 0.17\text{min}$  ;  $t_D (63.2\%) \approx 270\text{min}$  (déterminé graphiquement de la courbe  $Q\%=f(t)$ ) ;  
 $\beta=0.59$  ;  $Q_\infty=100\%$

Les résultats des calculs avec la fonction RRSBW ainsi que les valeurs expérimentales sont regroupés dans le tableau V.1.4.2.1.2 qui suit :

**Tableau V.1.4.2.1.2** : Résultats de calcul du modèle RRSBW appliqué au film de 6.5g à 13.11% (11.11%Eud- 2% HPMC + 5mg Amlo).

T (min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
Q%	0	20	26	34	34	34	32	36	40	46	54	56	72	68
Q <sub>cal</sub> %	0	13.2	19.3	23.86	27.6	30.9	33.7	40.7	46.1	50.6	54.4	60.6	65.5	69.4

Les courbes cinétiques, calculée du modèle en comparaison avec la courbe expérimentale sont présentées dans la figure V.14.



**Figure V.14:** Modèle cinétique de comparaison calculé selon l'équation de Weibull ou fonction de distribution RRSBW du film de 6.5g à 13.11% (2% HPMC + 11.11% Eud + Amlodipine (5mg)).

**-Interprétations et discussion :**

On vérifie par le modèle cinétique de la fonction RRSBW qu'il s'applique mieux pour le film de masse (6.5g) et d'épaisseur inférieurs à celles du précédent film de même type, mais correspondant à une masse de 7g avec une épaisseur plus élevée.

On explique ces résultats, par le fait suivant : que plus la masse et l'épaisseur du film diminuent, plus celui-ci subira mieux l'effet de l'érosion et plus la diffusion de l'amlodipine est facilitée. Ce qui fait diminuer les écarts entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées par ce modèle.

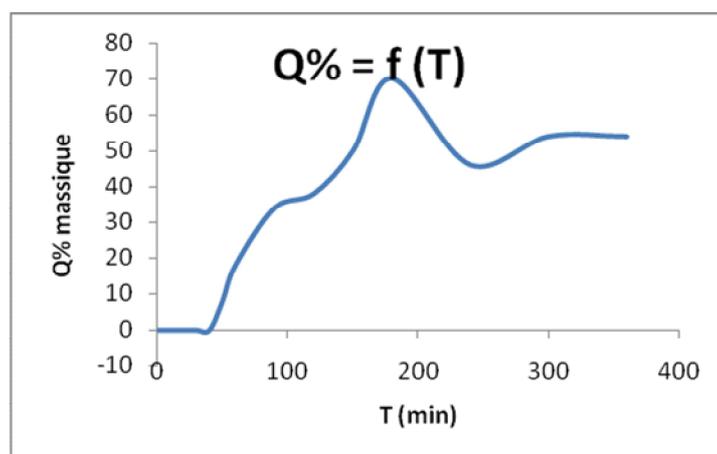
**c-Film de 7g à 13.11 % (7,11% Eud + 6% HPMC +5mg Amlo):**

En diminuant la quantité d'Eudragit en faveur de l'augmentation de celle de HPMC, on obtient les résultats expérimentaux, qui sont donnés dans le tableau V.2.3, et dont les courbes cinétiques sont représentées par la figure V.15.

**Tableau V.2.3** : résultats des pourcentages massiques de l'amlodipine libérée en fonction du temps du film de 7g à 13.11 % (7,11% Eud + 6% HPMC +5mg Amlo)

t(min)	0,17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
(mg/l)	0	0	0	0	0	1	2.25	4.25	4.75	6.25	8.75	5.75	6.75	6.75
M(mg)	0	0	0	0	0	0.4	0.9	1.7	1.9	2.5	3.5	2.3	2.7	2.7
Q%	0	0	0	0	0	8	18	34	38	50	70	46	54	54

**V.1.4.2.1.3. Courbe cinétique du film de 7g à 13.11 % (7,11% Eud + 6% HPMC +5mg Amlo)**



-a-

**Figure V.15.** : Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7g à 13.11 % (7,11% Eud + 6% HPMC +5mg Amlo), a) pourcentage massique de PA en fonction du temps.

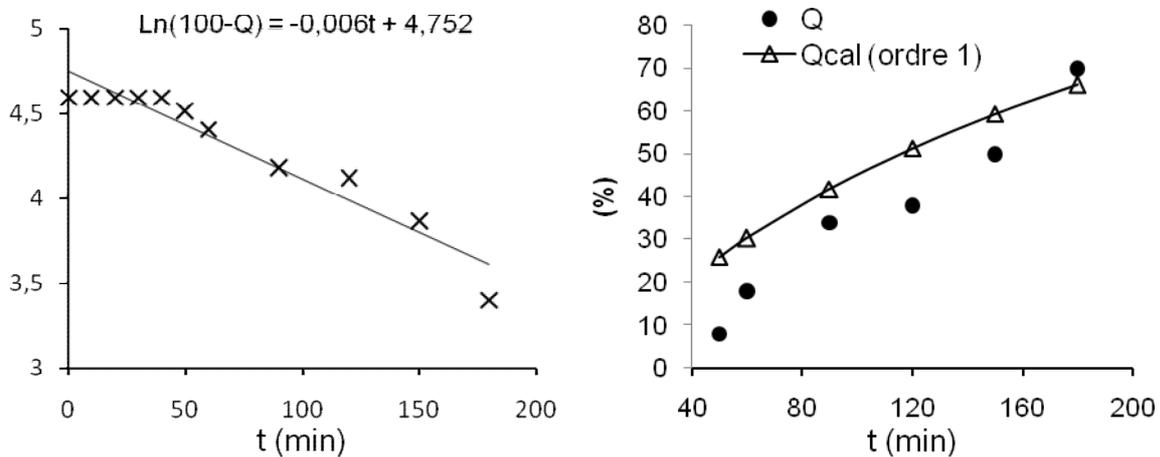
**-Modèle cinétique :**

Le modèle cinétique qui est le plus compatible avec le profil des courbes cinétiques expérimentales tend vers le modèle d'ordre 1. Dans le tableau V.1.2.2.1.3.a. sont regroupées toutes les valeurs calculées et les paramètres cinétiques ainsi que les équations du modèle.

**Tableau V.1.2.2.1.3.a :** Valeurs des pourcentages massiques calculées, des paramètres cinétiques et des équations du modèle d'ordre 1 pour le film de 7g à 13.11 % (7,11% Eud + 6% HPMC +5mg Amlo)

T (min)	50	60	90	120	150	180	Constante cinétique k
Q%	8	18	34	38	50	70	<b>0.006</b>
$\text{Ln}(100-Q) = -kt$	4.52	4.41	4.19	4.13	3.87	3.40	
$Q_{\text{cal}} = 100(1 - e^{-0.006t})$ (1er ordre)	25.9	30.2	41.7	51.3	59.3	66.0	

Les courbes de variation représentatives du modèle linéarisé et du pourcentage massique calculé  $Q_{\text{cal}}$  sont données par les figure V.16- a, b.



**Figure V.16 :** Courbes cinétiques linéarisée et du pourcentage massique  $Q_{\text{cal}}$  selon le modèle d'ordre 1, du film de 7g à 13.11 % (7,11% Eud + 6% HPMC +5mg Amlo)

#### V.1.4.1.3. Etude de la cinétique des films de la série (3) : films à base de polymère de HPMC et plastifiant DBP :

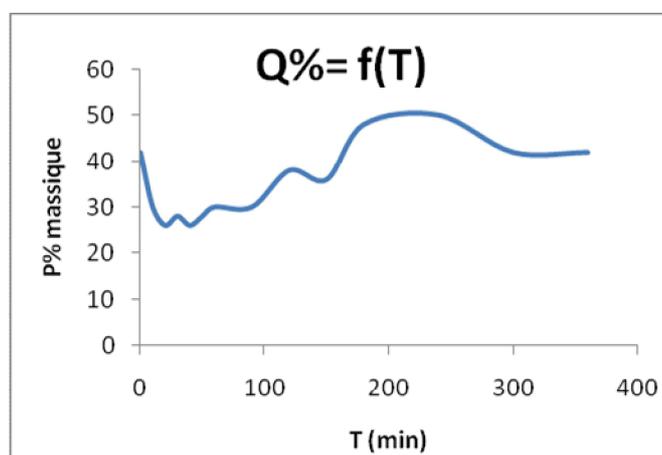
##### a- Film de 7g à 13.11% (11,11% HPMC +2% DBP +5mg Amlo) :

Les résultats expérimentaux sont regroupés dans le tableau V.3.1, tandis que les variations des courbes cinétiques sont représentées dans la figure V.17.

**Tableau .V.3.1 :** résultats des pourcentages massiques de l'amlopidine libérée en fonction du temps du film de 7g à 13.11 % (11,11% HPMC + 2% DBP +5mg Amlo)

t(min)	0.17	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240	300	360
C (mg/l)	5.25	3.75	3.25	3.5	3.25	3.5	3.75	3.75	4.75	4.5	6	6.25	5.25	5.25
Masse (mg)	2.1	1.5	1.3	1.4	1.3	1.4	1.5	1.5	1.9	1.8	2.4	2.5	2.1	2.1
Q%	42	30	26	28	26	28	30	30	38	36	48	50	42	42

#### V.1.4.1.3.1. Courbe cinétique du film 2% DBP + 11,11% HPMC +5mg Amlo (7gr, 13.11%)



-a-

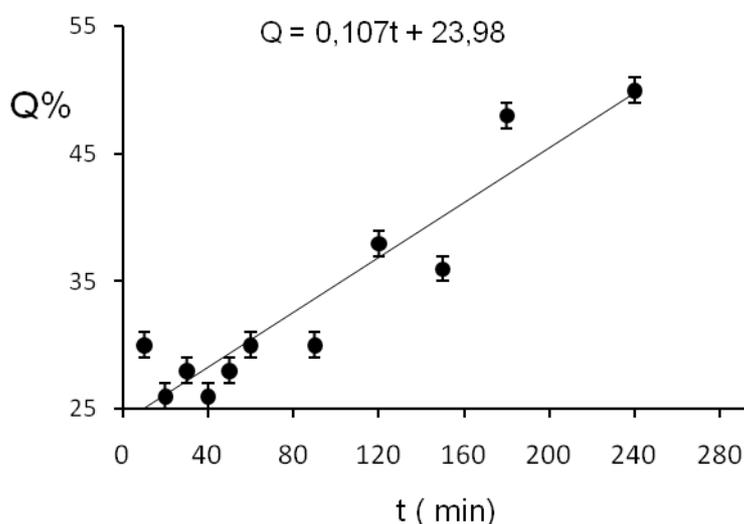
**Figure V.17.** : Courbe de la cinétique de libération de l'amlodipine du film de 7gr à 13% (11.11% HPMC - 2% DBP -Amlodipine (5mg), a) pourcentage massique du PA en fonction du temps

#### **-Modèle cinétique :**

Le modèle cinétique qui correspond le plus au profil de libération du PA pour le cas de ce film, semble être de l'ordre « zéro », sur pratiquement toute l'étendue du domaine des temps. Sauf pour les points à 0.17, 300 et 360 min, ou les valeurs théoriques calculées s'écartent le plus des valeurs expérimentales, due en partie à la dégradation partielle du principe actif à la fin de la dissolution, et à une libération massive de l'amlodipine au départ sous l'effet du gradient de concentration plus élevé initialement. Les paramètres, les équations et les valeurs recalculées par ce modèle sont réunis dans le tableau V.1.2.2.3, alors que la courbe cinétique est représentée dans la figure V.18.

**Tableau V.1.4.1.3.1** : Valeurs, paramètres et équations du modèle « zéro » pour le film de 7g à 13.11% (11.11% HPMC - 2% DBP -Amlodipine (5mg))

t(min)	10	20	30	40	50	60	90	120	150	180	240
Q%	30	26	28	26	28	30	30	38	36	48	50
Constante cinétique : $k = 0.107$					Equation du modèle « zéro » : $Q = 0.107t + 23,98$						
$Q_{cal} (\%) =$ $kt$	25.1	26.1	27.2	28.3	29.3	30.4	33.6	36.8	40.0	43.2	49.7

**Figure V.18** : Courbe cinétique expérimentale linéarisée par le modèle d'ordre « zéro », du film de 7g à 13.11% (11.11% HPMC - 2% DBP -Amlodipine (5mg))***-Interprétations et discussions***

L'ajout de plastifiant avec un taux de 2% à 11.11% de HPMC a permis de donner une cinétique de libération de l'amlodipine qui se rapproche de plus en plus du cas idéal d'une formulation répondant à un modèle d'ordre « zéro », comparé à un film de HPMC seul.

Ce modèle s'applique beaucoup plus à une forme de libération modifiée de type matricielle, renforcée par le DBP, adaptée à des principes actifs peu solubles.

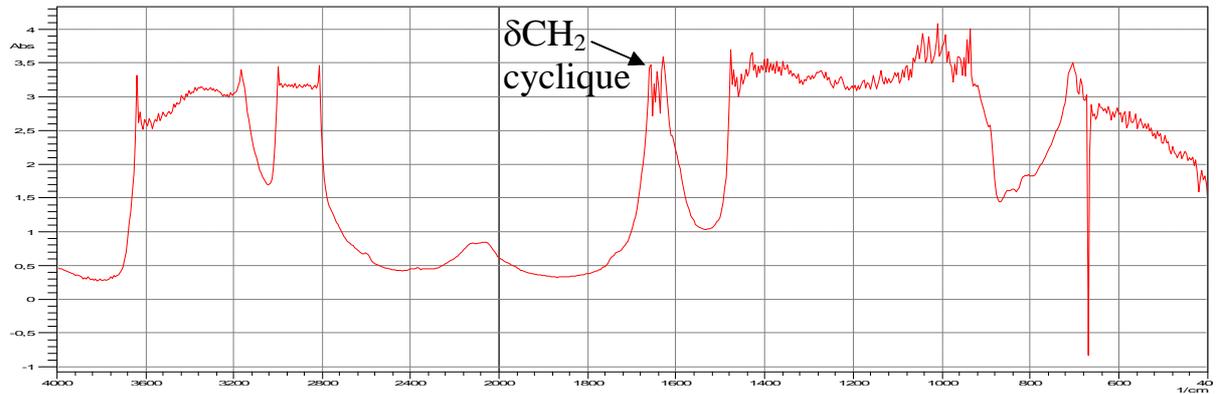
Le DBP a pour rôle d'augmenter la souplesse du film et de rendre le réseau du polymère plus accessible à la diffusion du PA, en séparant plus les chaînes alkyles de HPMC entre elles.

**Remarque :** la modalisation des courbes cinétiques repose sur les petits écarts existents entre les calculs expérimentaux et théoriques.

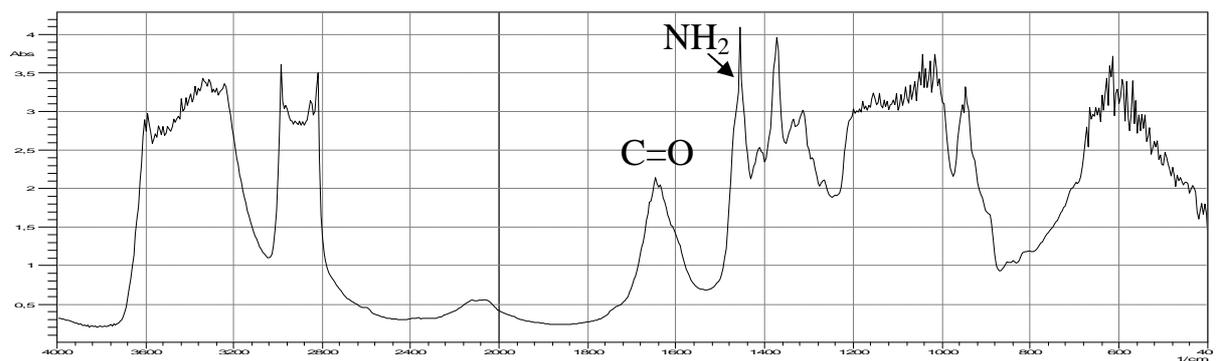
### V.1.4.2. Analyse par infrarouge des films d'amlodipine

#### ➤ Spectres IR des films avec ou sans amlodipine

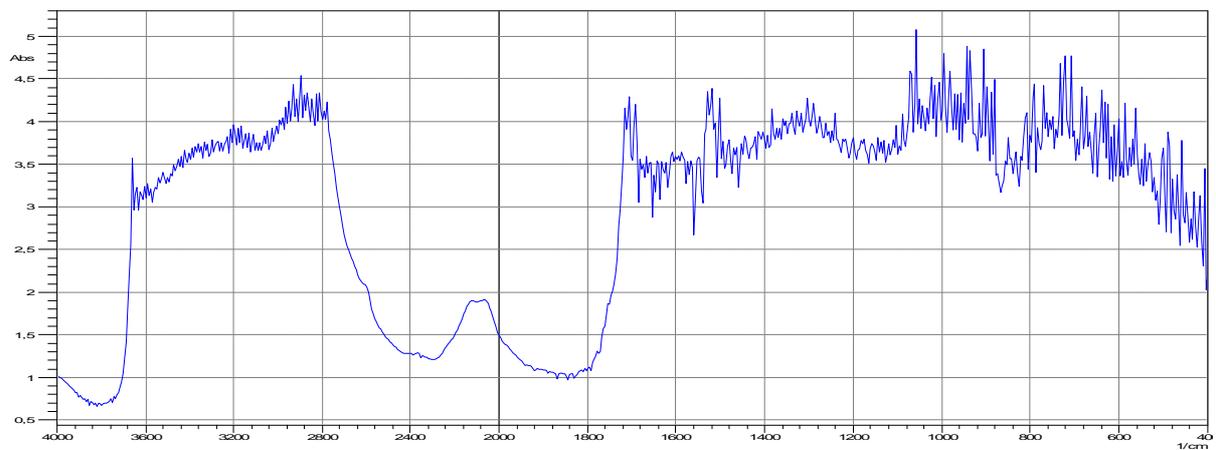
#### -Films avec HPMC à différents pourcentages et masses de matrice



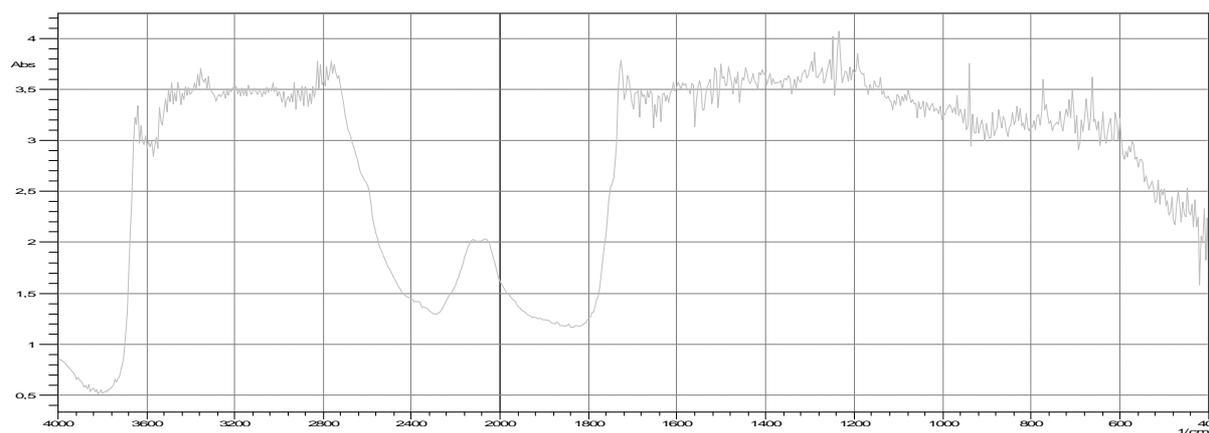
**Figure V.19:** Spectre IR du film (7gr) à 13.11% HPMC sans Amlo.



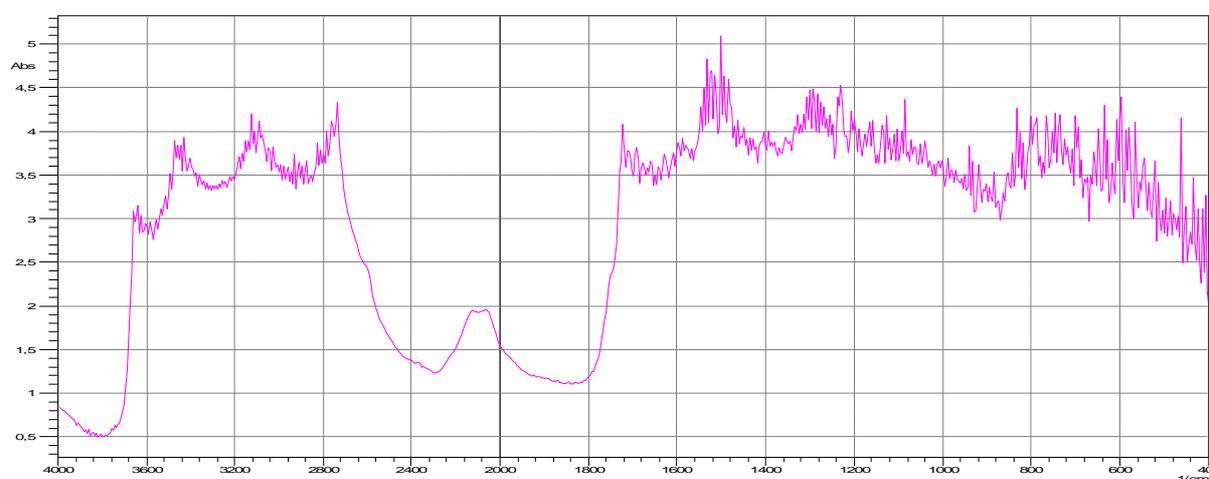
**Figure V.20** Spectre IR du film (7gr) à 13.11% HPMC + 5mg Amlo. avant dissolution



**Figure V.21 :** Spectre IR du film (7gr) à 13.11% HPMC + 5mg Amlo. Après dissolution



**Figure V.22 :** Spectre IR du film (7gr) à 15% HPMC + 5mg Amlo. après dissolution



**Figure V.23 :** Spectre IR du film (7gr) à 17% HPMC + 5mg Amlo. après dissolution

#### **-Interprétation :**

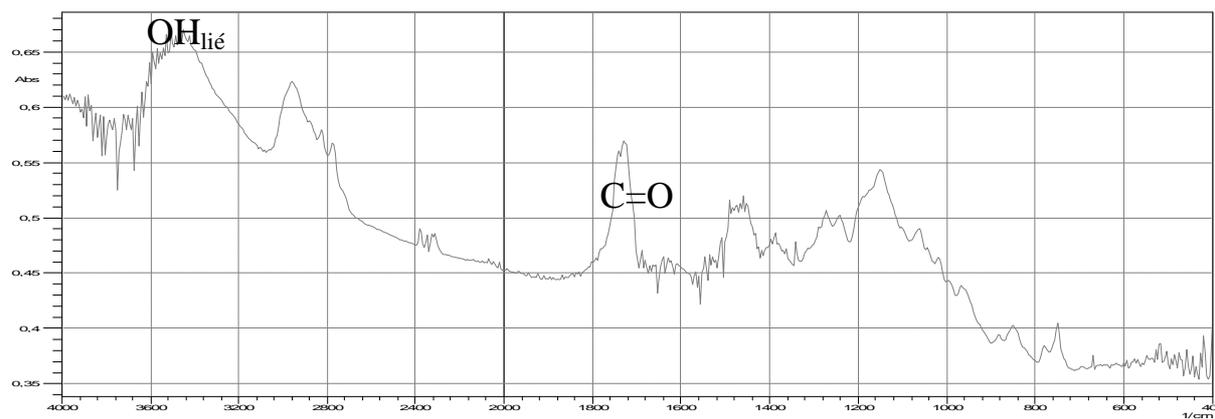
On remarque que lorsqu'on ajoute l'amlopidine avant dissolution (spectre IR 20), la bande C=O de l'amlopidine et celle de déformation de CH<sub>2</sub> de cycle sont modifiées. Ce qui montre une association entre certaines liaisons des groupements portés par le cycle du HPMC et du C=O de l'ester du PA.

L'effet de la dissolution sur les films apparaît évident par le changement global de l'aspect des bandes caractéristiques. Ceci est expliqué par la modification des structures du polymère par solvation dans le milieu physiologique (figures V.21, 22, 23).

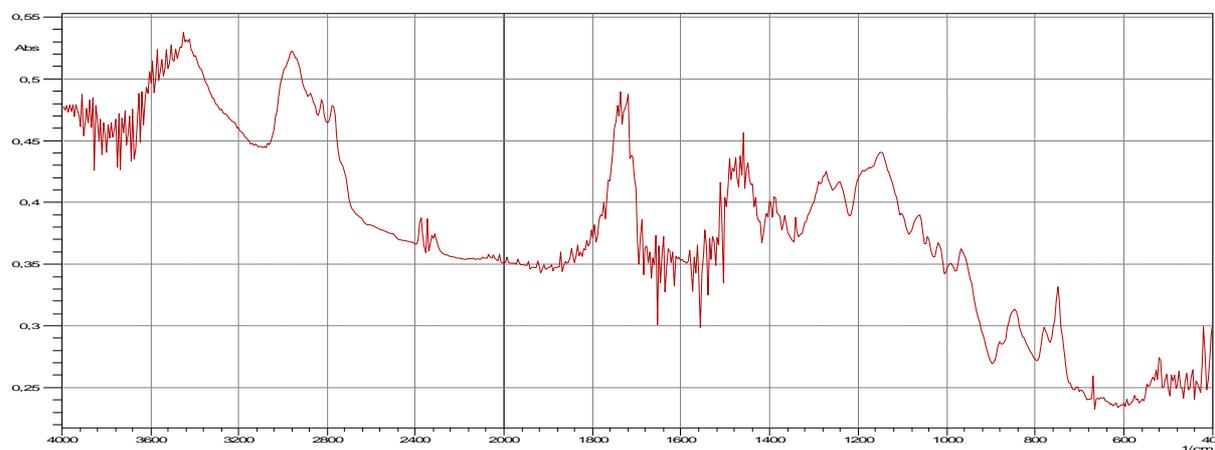
#### **-Films avec Eudragit-HPMC**

- **Films témoins à 13,11% avec l'Eudragit-HPMC avec différentes masses de matrice :**

• Films témoins à 6,5g de matrice

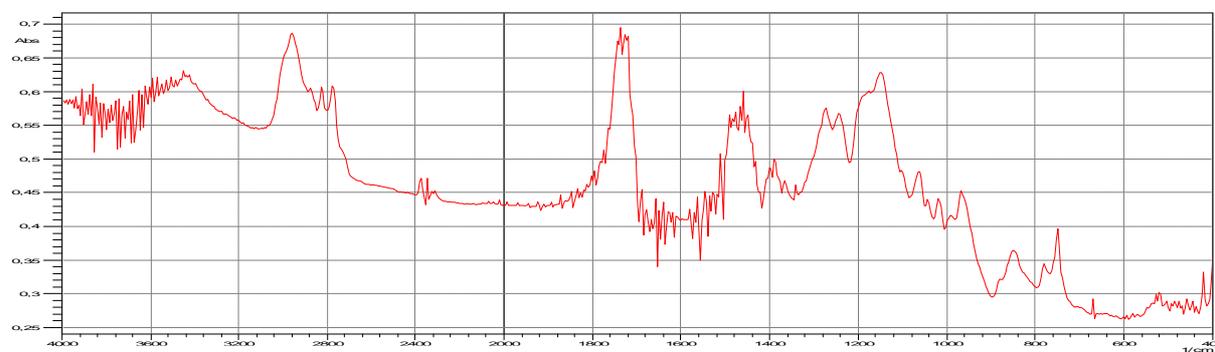


**Figure V.24:** Spectre IR du film témoin (6.5gr) à 13,11% (11.11% Eud + 2%HPMC) avec 5mg Amlo., en pastille de KBr sans dissolution.

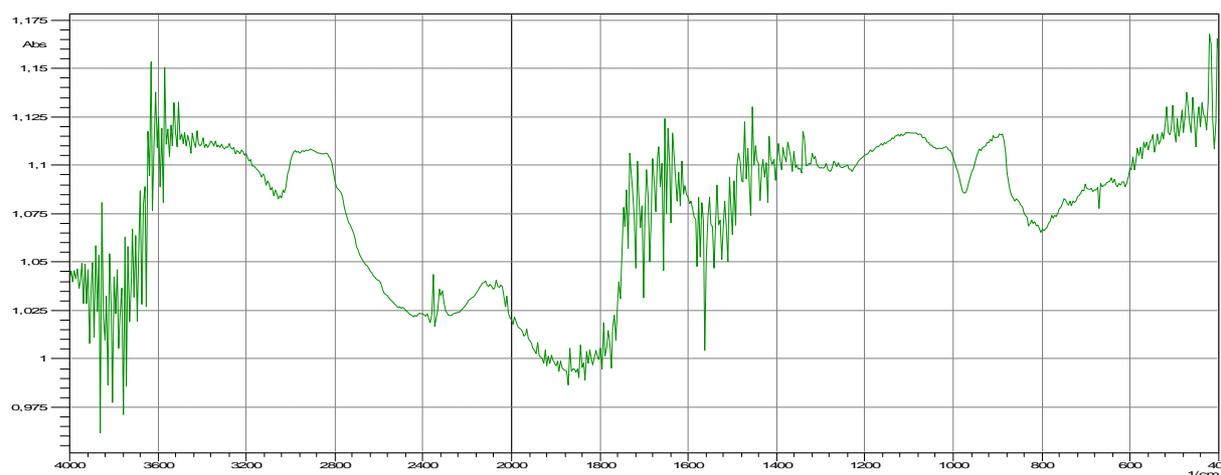


**Figure V.25 :** Spectre IR du film témoin (6.5gr) à 13,11% (11.11% Eud + 2%HPMC) sans Amlo., en pastille de KBr, avant dissolution.

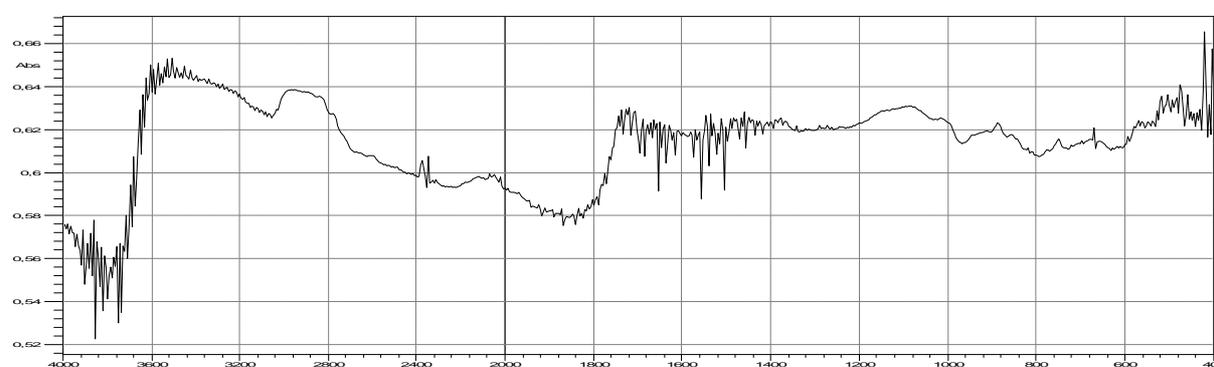
• Films témoins à 7g de matrice



**FigureV.26:** Spectre IR du film témoin (7gr) à 13,11% (11.11% Eud +2% HPMC) avec 5mg Amlo., en pastille de KBr, avant dissolution.



**Figure V.27:** Spectre IR du film témoin (7gr) à 13,11% (11.11% Eud + 2% HPMC) sans Amlo., en pastille de pastille de KBr, avant dissolution.



**Figure V.28 :** Spectre IR du film (6.5gr) à 13,11% (11.11% Eud +2% HPMC) avec 5mg Amlo. après dissolution.

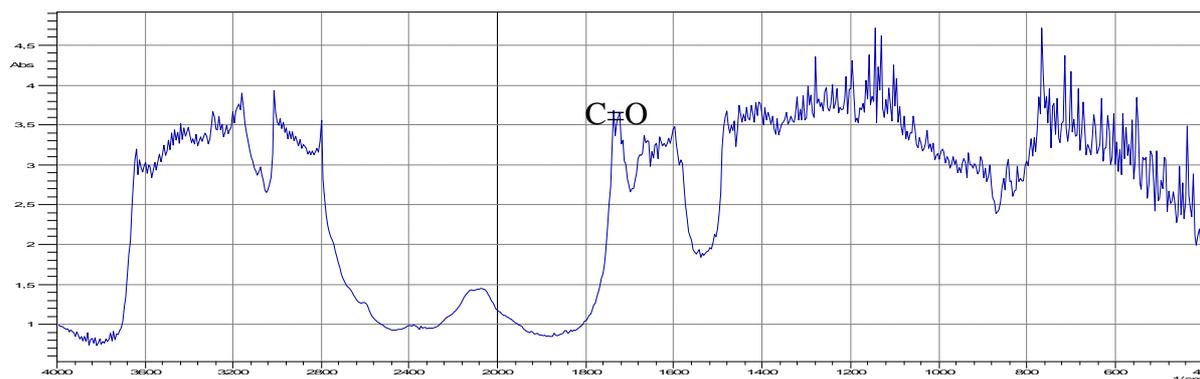
**-Interprétation :**

Le spectre IR (figure V.28) du film Eudragit-HPMC semble être très modifié par la dissolution, par pertes des bandes caractéristiques des deux polymères. Sur ce spectre, on ne peut pas confirmer la présence ou non du PA après dissolution.

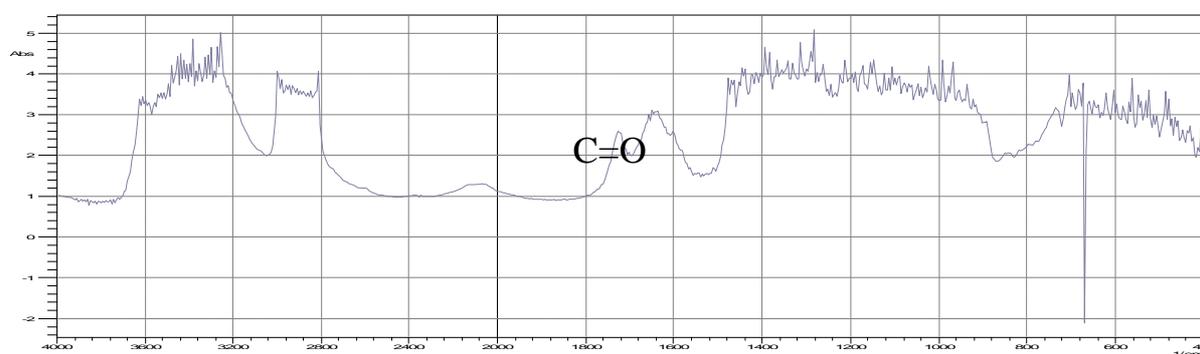
Les spectres IR des films témoins de mêmes composition, n'ayant pas subi de dissolution confirment la présence des deux polymères, mais leurs bandes d'absorption très fortes masquent celles du principe actif qui, est minoritaire dans les films avec 5mg d'amlopidine.

**-Films avec plastifiant (DBP) à différents pourcentages de HPMC et masses de matrice :**

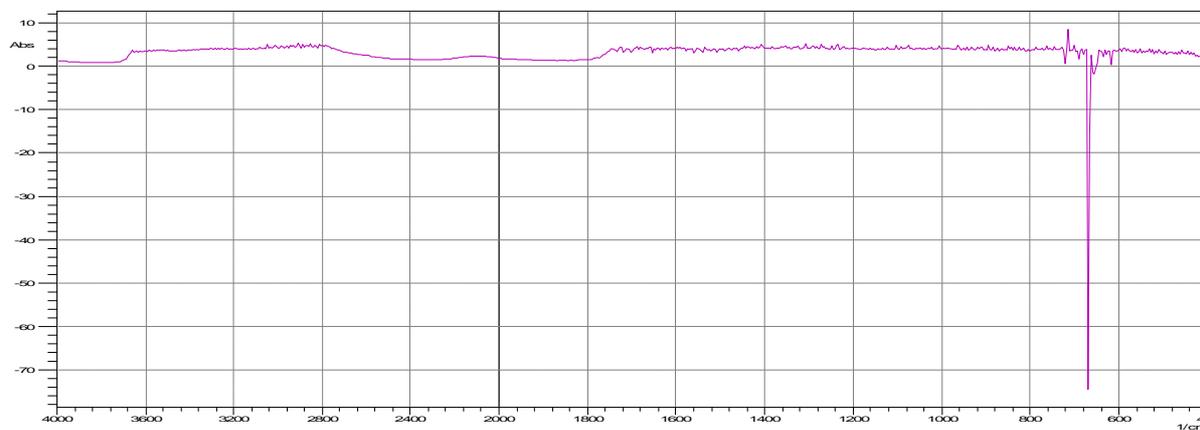
➤ **Films témoins à 13,11% avec plastifiant (DBP) :**



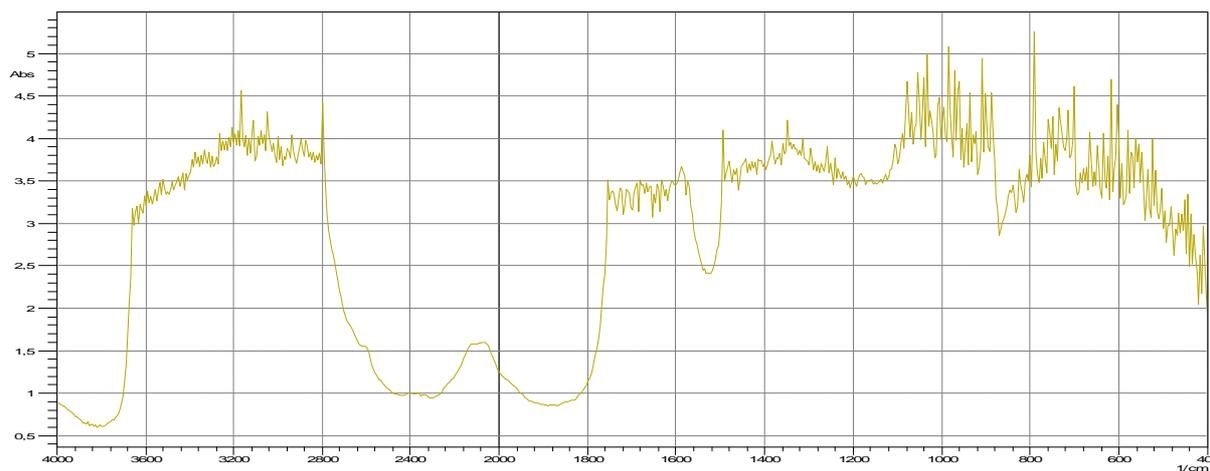
**Figure V.29:** Spectre IR du film témoin (7gr) à 13,11% (11,11% HPMC + 2% DBP) sans Amlo. Avant dissolution.



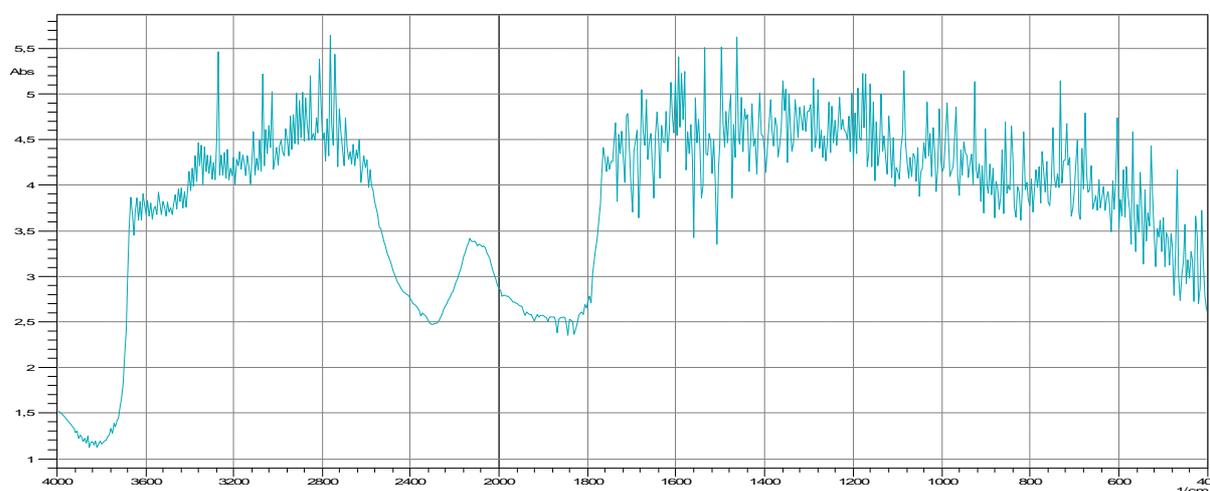
**Figure V.30:** Spectre IR du film témoin (7gr) à 13,11% (11,11% HPMC + 2% DBP) avec 5mg Amlo. Avant dissolution.



**Figure V.31:** Spectre IR du film à 13,11% (11,11% HPMC + 2% DBP) avec 5mg Amlo, après dissolution



**Figure V.32:** Spectre IR du film à 15% (12.62% HPMC +2.38% DBP) avec 5mg Amlo. après dissolution



**Figure V.33:** Spectre IR du film à 17% (14.68% HPMC +2.32% DBP) avec 5mg Amlo après dissolution

### ***-Interprétation :***

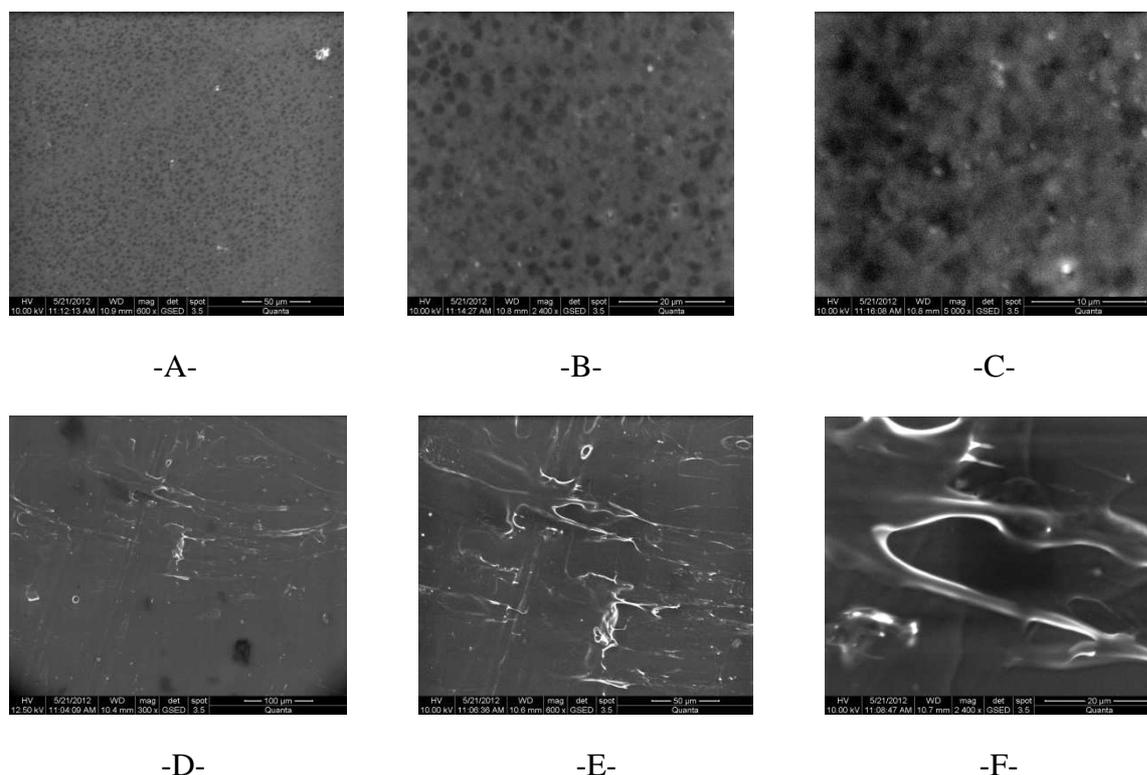
Après examen des spectres IR des films composés de HPMC et de DBP à la suite de la dissolution, on note une nette modification des bandes d'absorption et leurs disparition (spectre IR figure V.31) pour le film de 11.11% de HPMC, par comparaison avec les films témoins (figure V.29). Ce qui montre que celui-ci est entièrement dissout au bout de 6 heures dans le milieu physiologique (tampon ammonium pH6).

Les bandes d'absorption très intenses du polymère et surtout du C=O du groupement ester appartenant au DBP, masquent totalement les bandes IR de l'amlopidine dans la même région du spectre. Mais, on remarque que dans le spectre IR témoin (figure V.30), il apparait des changements des bandes IR du DBP (à  $1717\text{ cm}^{-1}$  caractéristique du carbonyle C=O), mettant

en évidence l'association des liaisons du DBP avec celles du principe actif, pouvant être des liaisons hydrogènes, susceptibles de se former par dispersion dans le solvant lors de la préparation du film.

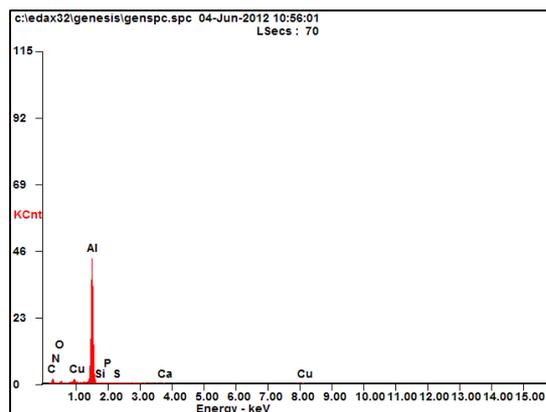
#### V.1.4.3. Caractérisation morphologique par MEB couplé à l'EDAX :

##### ➤ Films (HPMC13.11%-amlodipine 5mg)



**Figure V.34 :** Micrographies par MEB du film à de 7g à 13.11% de HPMC- Amlo 5mg,

A) image du film avant dissolution avec un grossissement moyen x600 (50µm) montrant des dépôts sombres d'amlodipine uniformément dispersés dans la matrice polymère HPMC (fond clair) ; B) agrandissement d'une zone de l'image (x2400, 30µm) du même film montrant nettement les amas de PA et l'apparition d'une pores à la surface de tailles uniformes à la surface; C) Fort grossissement (x5000) de l'image dans la même région qui fait apparaitre une importante microporosité du film ; D) Image du film (dimension 100µm) après dissolution montrant une dislocation par agitation et attaque chimique du film; E) Agrandissement au centre de l'image (50µm) montrant au centre une forte dégradation du film par apparition de porosité plus grande ; F) Fort grossissement au centre de l'image ( 10µm) mettant un en évidence un changement radical de la morphologie du film.



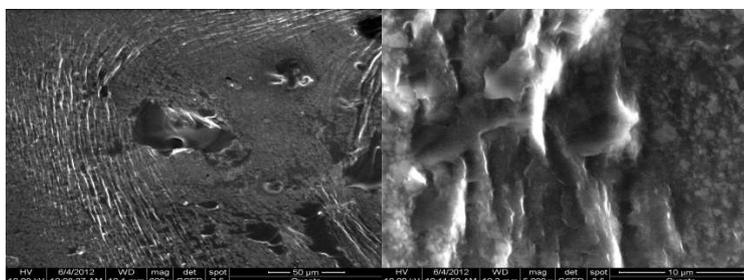
<i>Element</i>	<i>Wt %</i>	<i>At %</i>
<i>C K</i>	27.85	46.38
<i>N K</i>	00.28	00.41
<i>O K</i>	02.94	03.68
<i>Al K</i>	64.95	48.15
<i>Si K</i>	00.12	00.09
<i>P K</i>	00.00	00.00
<i>S K</i>	00.21	00.13
<i>Ca K</i>	00.11	00.05
<i>Cu K</i>	03.53	01.11

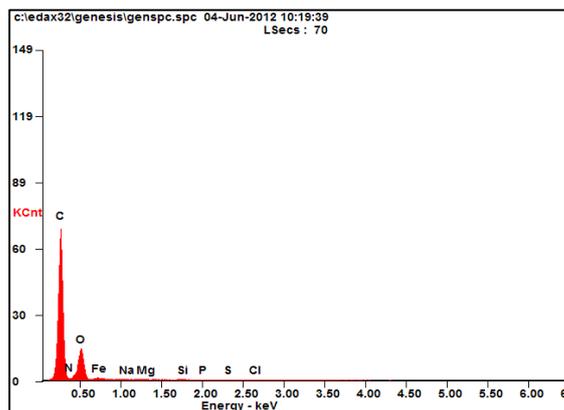
**Figure V.35 :** Analyse par MEB couplé à l'EDAX de film de 7g à 13.11% Eudragit-HPMC-amlodipine après dissolution,

A) Micrographie du film après dissolution avec un grossissement moyen (x600, 50 $\mu$ m) qui montre une dégradation très profonde du film ; B) un fort grossissement de la même zone du film (x2500, 10 $\mu$ m) montre une l'existence d'une porosité de taille très importante due à la dissolution dans le milieu tampon ; C) spectre électronique montrant la composition chimique en ligne du film par microanalyse EDAX, révèle une dissolution presque complète des phases carbonnées constituées des polymères et du PA, et d'un taux élevé en aluminium provenant des composants du conditionnement initial de l'Eudragit ; D) tableau des résultats de la microanalyse chimique donnant les teneurs en % de chacun des éléments qui subsistent dans le film après dissolution. Les teneurs sont élevées pour le carbone et l'aluminium, par contre elles sont négligeables pour les autres éléments détectés à l'état de traces. Exception faite pour le cuivre qui est à environ 3,53%.



#### Films à 13.11% (HPMC-DBP-amlodipine 5mg) :



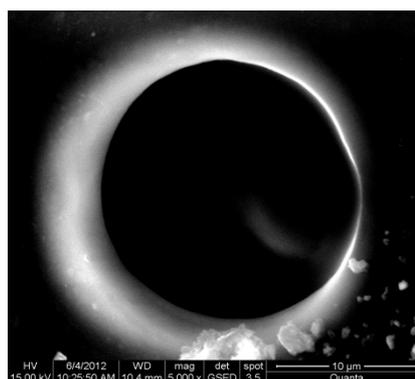
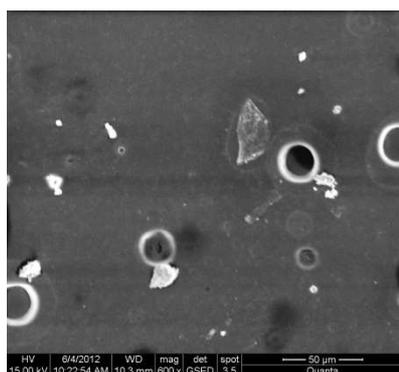


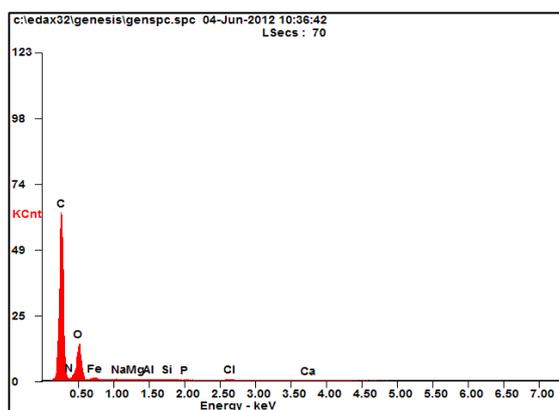
<i>Element</i>	<i>Wt %</i>	<i>At %</i>
<i>CK</i>	68.47	75.60
<i>NK</i>	06.44	06.10
<i>OK</i>	20.72	17.18
<i>FeL</i>	04.04	00.96
<i>NaK</i>	00.08	00.04
<i>MgK</i>	00.04	00.02
<i>SiK</i>	00.09	00.04
<i>PK</i>	00.02	00.01
<i>SK</i>	00.03	00.01
<i>ClK</i>	00.06	00.02

**Figure V.36 :** analyse par MEB couplé à l’EDAX du film à 13,11% HPMC-DBP-Amlodipine 5mg, après dissolution,

A) micrographie du film avec un grossissement moyen (x600, 50µm) montrant une morphologie très accidentée avec une forte porosité et des stries dues aux effets de convection et de l’agitation de la solution à la surface du film ; B) fort grossissement de l’image dans la zone des stries montrant une dégradation plus profonde du film ; C) spectre électronique EDAX en ligne du film à 2µm, qui révèle une composition chimique très riche en carbone (68,47%), et une présence d’une teneur non négligeable d’azote (6,44%) provenant de l’amlodipine, ainsi que la présence du fer (4.04%) et d’une faible teneur en chlore après dissolution.

➤ **Films à 15% (HPMC-DBP-amlodipine5mg) :**





<i>Element</i>	<i>Wt %</i>	<i>At %</i>
<i>C K</i>	68.30	75.57
<i>N K</i>	05.55	05.27
<i>O K</i>	21.62	17.96
<i>Fe L</i>	03.93	00.93
<i>Na K</i>	00.14	00.08
<i>Mg K</i>	00.04	00.02
<i>Al K</i>	00.05	00.02
<i>Si K</i>	00.08	00.04
<i>P K</i>	00.01	00.00
<i>Cl K</i>	00.23	00.09
<i>Ca K</i>	00.06	00.02

**Figure V.37 :** analyse par MEB couplé à l'EDAX du film à 15% ( HPMC-DBP-Amlodipine 5mg), après dissolution,

A) micrographie du film avec un grossissement moyen (x600, 50 $\mu$ m) montrant une morphologie la présence de porosité et d'éclatements de forme circulaire présentant un bombement sur le pourtour à la surface du film B) un fort grossissement dans la zone d'éclatement, met en évidence une forme sombre au centre et entourée du polymère (claire) de diamètre environ 10 $\mu$ m, avec présence de particules plus fines d'aspect clair, représentant des résidus déposés des sels du milieu; C) Le spectre EDAX du film en ligne montre une composition très riche en carbone (68,3%) et une teneur non négligeable en azote (5.5%), en fer (3.93%) et en chlore (0.23%).

# Conclusion générale

---

## Conclusion générale :

L'objectif initial de notre travail expérimental est d'étudier la libération de l'amlodipine d'un film de HPMC, d'Eudragit modifié ou non par le plastifiant DBP, destiné à une formulation transdermique.

Après étude de la cinétique de libération, en fonction des différents paramètres physico-chimiques et à la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que la cinétique de la libération de l'amlodipine dépend de :

- De la masse et de l'épaisseur de la matrice
- La nature des composants dans la formulation du film

La comparaison des profils des cinétiques de libération de principe actif nous a permis de modéliser les résultats selon les modèles d'ordre 0, 1, de type Higuchi, ou bien selon la fonction de distribution RRSBW. Les plus compatibles avec les résultats expérimentaux sont les modèles d'ordre 0, 1 et RRSBW, et dépendent du type et de la composition du film.

La meilleure composition qui est la plus conforme est celle réalisée avec 11.11%Eudragit, 2%HPMC contenant 5mg d'amlodipine, libérée jusqu'à 98% au bout de 3heures.

Les analyses Infrarouge, MEB nous ont permis de confirmer les résultats de la cinétique de la libération, ainsi que la morphologie des films obtenus après dissolution.

## ANNEXE : Modèles empirique et semi-empiriques

### 1. Modèles empiriques et semi empiriques [47, 48, 49].

Les résultats quantitatifs de libération du principe actif qui sont obtenues grâce à l'expérience sont mieux assimilés quand ils sont sous forme mathématiques, ainsi des équations empiriques, semi empiriques ou analytiques sont utilisés pour décrire le phénomène de libération du principe actif à travers un comprimé

#### 1.1. Equation d'Higuchi modifiée ou modèle loi puissance

C'est une équation simple, semi empirique, utilisée pour décrire la libération de principe actif à partir de systèmes polymériques.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 \cdot t^n$$

Avec :

$\frac{M_t}{M_\infty}$  : Fraction du médicament dégagé à un temps t.

$K_1$  : Constante incorporant les propriétés macromoléculaires des systèmes polymériques et celles du médicament.

n : Constante cinétique employée pour caractériser le mécanisme de diffusion.

- \* Pour  $0.45 < n < 0.89$  ; généralement la dissolution de la matrice polymérique due à la relaxation de la chaîne de polymère et le transport anormal (non Fickien) se rapporte à l'addition de la diffusion et le dégagement du médicament contrôlé par dissolution.
- \*  $n = 0.45$  diffusion Fickienne.
- \* Pour  $n = 0.89$  ; le mécanisme est décrit par l'équation d'ordre zéro.

#### 1.2. Equation d'ordre zéro

Cette équation suppose que la cinétique de libération du principe actif est d'ordre zéro :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_2 t + \text{constante}$$

---

Avec  $\frac{M_t}{M_\infty}$  est la masse de principe actif libéré et  $K_2$  est la constante de vitesse.

### 1.3. Equation d'ordre un ou équation de Wagner

Cette équation suppose que la cinétique de libération du principe actif est d'ordre un :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-K_3 t}$$

Avec  $\frac{M_t}{M_\infty}$  est la masse de principe actif libéré,  $K_3$  est la constante de vitesse.

### 1.4. Equation de Weibull

Ce modèle empirique décrit la libération de type exponentiel, nous avons l'équation suivante :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-\alpha t^\beta}$$

Avec  $\frac{M_t}{M_\infty}$  : Fraction du médicament dégagé à un temps  $t$ ,  $\alpha$  facteur de temps et  $\beta$  facteur de forme.

# Références bibliographiques :

- [1] Welling Peter, G., Absorption of Drugs, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition 2002, p. 19-33.
- [2] J. Siepmann, F. Siepmann and T. Florence Alexander, Factors Influencing Oral Drug Absorption and Drug Availability, in Modern pharmaceuticals, p. 117-154.
- [3] J. M. Aiache, J.P.D., A. M. Guyot-Hermann, Galenica 2 : Biopharmacie. 1982, Paris: Tech et DOC.
- [4] R. BASTIDE, J.J.T., A. PORTES, Les formes galéniques solides à action prolongée destinées à la voie orale, in La Pharmacie Hospitalière Française. 1981, Vigot (Editions): Paris.
- [5] P. Buri, J.G.B., P. P. Leblanc, J. M. Aiache., TRAITE DE BIOPHARMACIE ET PHARMACOCINETIQUE. 3ème édition. 1997, Paris: Vigot (Editions).
- [6] Shargel, L. and B.C. Yu Andrew, Biopharmaceutics, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. 1997, p. 208-227.
- [7] MORETON, R.C., Functionality and performance of Excipients in Pharmaceutical Technology. 2006. p. 1-4.
- [8] PHARMACOPEE EUROPEENNE. 2008 : Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients, Conseil de l'Europe: Strasbourg. p. 3573-3575.
- [9] M. VEILLARD, La formulation ou le choix des excipients, in S.T.P. PHARMA. 1990. p. 29-36.
- [10] G. COHEN, Méthodologie des choix du galéniste : vers une optimisation de la formulation, in S.T.P. PHARMA. 1990. p. 20-23.
- [11] Y. POURCELOT-ROUBEAU and M. H. ROCHAT, Excipient ou substance auxiliaire et développement pharmaceutique, in S.T.P. PHARMA. 1990. p. 190-193. 226
- [12] RODRIGUEZ and P. MICHAUD, Méthodologie expérimentale et optimisation, Formes Pharmaceutiques pour application locale. 1996: Paris. p. 236-273.
- [13] site web: [WWW.fda.gov/gov/bbs/topics.html](http://WWW.fda.gov/gov/bbs/topics.html)
- [14] Vidal 2008
- [15] : Philippe Lechat, «pharmacologie », DCEMI 2006-2007, Université Paris-VI
- [16] M. VAUBOURDOLLE, Médicaments, Tome 4, 3<sup>e</sup> édition, 2007.

- [17] J.-CCHAUREIL, BROSSARD, Abrégé de la pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8<sup>e</sup> édition, 2001.
- [18] F. SADEGHIPOUR, Introduction à la formulation pharmaceutique, cours de Master en pharmacie, Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne, 2001.
- [19] Décret n° 92.284 du 6 Juillet 1992, Journal Officiel Algérien.
- [20] CAPAN, Y., Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée, in Sci. Techn. Pharm. 1984, Vigot (Editions): Paris. p. 43-47.
- [21] UCHIZONO, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, Mc Graw Hill. p. 1-39.
- [22] P. BURI, Introduction, in Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Medical. 1985, TEC & DOC Lavoisier: Paris. p. 3-4.
- [23] Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, Pharmaceuticals, Controlled Release of, in Encyclopedia of Physical Science and Technology. 2001, Academic Press: New York. p. 791-803.
- [24] Chien Yie, W. and S. Lin, Drug Delivery: Controlled Release, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. p. 1082-1103.
- [25] S. SEGOT-CHICQ, E. TEILLAUD, and N. A. PEPPAS, Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. Interet et applications, in S. T. P. PHARMA. 1985. p. 25-36.
- [26] M.B.FLEURY, cours de chimie analytique, Equilibre en solution, édition POLYTECHNICA, 1996.
- [27] F. ROUESSAC, A. ROUESSAC, Analyse chimique, Méthodes et techniques instrumentales modernes, 6<sup>e</sup> édition, 2004.
- [28] D.A.SKOOG, F.J.HOLLER, A.NIEMAN, Chimie Analytique, 7<sup>e</sup> édition, 1997.
- [29] D.R-BROWNING, Méthodes spectroscopiques, édition Masson, 1974.
- [30] Pharmacopée européenne 6.0, 2006.

- [31] T.TESSIER, N.MADET, Compte rendu du TP de spectrophotométrie UV-Visible, université de Créteil paris XII, licence IUP SIAL.
- [32] Raphael MERMILLOUD-BLANDID, Minéralogie quantitative au microscope électronique à balayage et analyse d'image : Application a la caractérisation minéralogique de résidus miniers, Montréal, 2003.
- [33] Fouzia ACHCHAQ, Karim DJELLAB, Laurent MARMORET, Hassen BEJI, Analyse thermogravimétrique appliquée aux matériaux isolants fibreux .
- [34] J. M.AIACHE, E. BEYSSAC/ J.M. CARDOT, V. HOFFARD, R.RENOUX Initiation à la connaissance du médicament, 5<sup>e</sup> édition, 2008.
- [35] J. CCHAUREIL, Abrégé de la pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8<sup>e</sup> édition, 2001.
- [36] P. SCHIANTARELLI, bioavaililty and pharmacokinetics of product BCP. Dossier AMM. Urgence pratique- 2004, N°66.
- [37] STOCKIS A., FRIJLINK H.W., Comparaison of bioavailability of BCP and piroxicam in 12 healthy volunteers under steady stateconditions. Dossier AMM. Regence pratique 2004, N°66.
- [38] D. Josefson, Infarction risk found with calcium channel blocker. BMJ. 1998; 316-797.
- [40] JA. Cutler. Calcium-channel blockers for hypertension—uncertainty continues. N. Engl J. Med. 1998; 338:679-81.
- [41] Linden et Lorient (1994) – biochimie Agro industriel
- [42] fiches techniques SAIDAL 2010.
- [43] fr.wikipedia.org/wiki : Dibutyl-phthalate 2010
- [44] H.A.LIEBERMAN, L.LACHMAN, J.B SCHWARTZ, Pharmaceutical dosage forms : Tablet, Volume 2, 1990, pp 354.
- [45] József Pappa, József Horgosb, Virág Szentec, Romána Zelkóc, Correlation between the FT-IR characteristics and metoprolol tartrate release of methylcellulose-based patches, International Journal of Pharmaceutics 392 (2010) 189–191]

- [46] P. Wehrlé. Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique, Edition Maloine. Paris, 2007.
- [47] M Nutan, M Soliman, E. Taha, « Optimization and characterization of controlled release multi-particulate beads coated with starch acetate », International Journal of Controlled Release 294, 2005, pp. 89– 101.
- [48] B. Narasimhan, « Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery », Advanced Drug Delivery Reviews 48, 2001, pp. 195 – 210.
- [49] M. Gohel, R. Parikh, M. Padshala « Formulation and optimization of directly compressible ionized modified release matrix tablet », Indian Journal of Pharmaceutical Sciences VOLUME 69, 2007, pp. 640 – 645.